Aus der Frauenklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. L. Beck)

Einfluß einer 50%-Resektion der Tube auf die Fertilität bei Kaninchen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Michael Schadewaldt

1983

Triltsch Druck und Verlag Düsseldorf

LIBRARY
LEIDEN
1881

Aus der Frauenklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. L. Beck)

Einfluß einer 50%-Resektion der Tube auf die Fertilität bei Kaninchen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Michael Schadewaldt

1983

Triltsch Druck und Verlag Düsseldorf

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan:
gez.: Prof. Dr. med. G. Arnold

Referent:
gez.: Priv.-Doz. Dr. med Frantzen

Koreferent:
gez.: Prof. Dr. med. Arnold

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	1
1.2	Problemstellung	4
1.3	Anatomie der Tube des Kaninchens	4
1.3.1	Die uterotubare Verbindung	5
1.3.2	Der Isthmus	5
1.3.3	Die ampullär-isthmische Verbindung	6
1.3.4	Die Ampulle	7
1.3.5	Das Infundibulum	7
1.4	Physiologie der Tube	8
1.4.1	Innervation	8
1.4.2	Sekretion	9
1.5	Befruchtung und Eitransport	1o
1.5.1	Spermientransport und Befruchtung	1o
1.5.2	Eitransport unter physiologischen Bedingungen	11
2	MATERIAL UND METHODEN	14
2.1	Material	14
2.1.1	Versuchstiere	14
2.1.2	Reagenzien	14
2.1.3	Operationsbesteck	14
2.2	Methodik	15
2.2.1	Isthmische Reanastomose	16
2.2.2	5o % Resektion	16
2.2.3	Postoperative Maßnahmen	19
2.2.4	Auswertung	19

		Seite
3	ERGEBNISSE	21
3.1	Tiere mit einfacher isthmischer Anastomose	21
3.1.1	Corpora lutea	23
3.1.2	Nidationen	25
3.1.3	Nidationsindex	25
3.2	Tiere mit 5o %-Resektion	27
3.2.1	Corpora lutea	28
3.2.2	Nidationen	31
3.2.3	Nidationsindex	32
4	DISKUSSION	33
4.1	Zur Technik und Methodik	33
4.2	Isthmische Reanastomosen	36
4.3	5o %-Resektion	37
4.3.1	Tubenlänge	44
4.3.2	Morphologische Alterationen	45
4.3.3	Beeinträchtigung der Ovarialfunktion	46
4.3.4	Störung der Tubensekretion	47
4.3.5	Beeinträchtigung der Befruchtungsvorgänge	49
4.4	Klinische Relevanz	49
4.5	Schluß	52
5	ZUSAMMENFASSUNG	54
6	LITERATURVERZEICHNIS	55

EINLEITUNG

Eine Schätzung im Jahre 1977 ergab, daß sich bis dahin etwa 8o Millionen Männer und Frauen hatten sterilisieren lassen. Das waren etwa 8oo % mehr als noch zehn Jahre zuvor (Zatuchni 1978).

Allein in den U.S.A. unterziehen sich fast eine Millionen Frauen pro Jahr einer Sterilisationsoperation. Über 1 % - also ungefähr 1o ooo Frauen - haben später wieder einen Kinderwunsch (Hulka 1977) und verlangen nach einer Refertilisierungsoperation. Andere Autoren beziffern den Anteil von Frauen, die nach einer Sterilisation erneut Kinderwünsche haben, sogar auf über 15 % (Campanella et Wolf 1975).

Die Gründe für Refertilisierungswünsche sind nach einer Untersuchung von Gomel (1978) eine neue Ehe (63 %), der Tod eines Kindes (17%) und der Wunsch nach mehr Kindern (1o %). Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kam auch Winston (1977).

Häufiger noch wird eine Fertilitätsoperation bei Patientinnen erforderlich, deren Tuben nach Entzündungen verwachsen und verschlossen sind.

Bis Ende der sechziger Jahre wurden Operationen an der Tube vorwiegende mit Hilfe der konventionellen "makrochirurgischen" Technik durchgeführt. Aber nur in null bis 5o % ermöglichte diese Operation später eine intakte Schwangerschaft (Pauerstein et al. 1978).

Deshalb wird zur Verbesserung der Operationsergebnisse seit den frühen siebziger Jahren zunehmend die "mikrochirurgische" Technik angewandt, die erstmals Jacobson 196o zur Naht von Blutgefäßen benutzt hatte (Jacobson et Suarez 196o). Hierbei wird mit einem Operationsmikroskop, das etwa viermal bis 4o mal vergrößert, gearbeitet. Dadurch wurde es möglich, mit feinsten Instrumenten und sehr dünnem nicht resorbierbaren Nahtmaterial zu arbeiten. Diese operationstechnischen Verbesserungen haben sich insbesondere auf die Erfolgsquoten bei Refertilisierungen ausgewirkt. Frauen, bei denen auf diese Weise eine End-zuEndanastomose durchgeführt wurde, erzielten in bis zu 75 % intakte Schwangerschaften (Diamond et al. 1977; Winston 1977; Hochuli et Gehring 1978; Pauerstein et al. 1978; Cantor et Rigall 1979; Winston 198o). Die Erfolgsquoten weisen aber deutliche Unterschiede auf. Dies hängt, abgesehen von dem Ausmaß einer entzündlichen Tubenwandschädigung, im Wesentlichen davon ab, welche Tubenlänge nach einer Anastomosierung zurückblieb und welcher Tubenabschnitt operiert werden mußte.
Obwohl sich mithin die mikrochirurgische Technik der makrochirurgischen als überlegen erwiesen hat, sind die bisherigen Ergebnisse noch nicht zufriedenstellend, und es ist deshalb zur sinnvollen Selektion von Patienten nötig, eine bessere Einsicht in die Anatomie und Physiologie der Eileiter zu erhalten.

Dies geschieht meist dadurch, daß man Tiere als Untersuchungsobjekte heranzieht; denn tierexperimentelle Untersuchungen sind erforderlich, um Aufschluß über die einzelnen Tubensegmente und die Bedeutung der Tubenlänge zu erhalten. Hauptsächlich werden hierzu Affen, Kaninchen und Meerschweinchen verwendet.

Affen werden benutzt, weil sie einen Zyklus ähnlich dem des Menschen aufweisen und ihr Hormonstatus ebenfalls dem von Frauen gleicht (Maja et al. 1977; Eddy et al. 1975; Blandau et Odor 1978). Wegen der enormen Kosten kommen sie jedoch nicht für größere Versuchsreihen in Frage, die erst eine statistisch signifikante Aussage zulassen. Experimente an Tuben von Meerschweinchen hingegen können wegen deren geringer Größe nur unter großen Schwierigkeiten durchgeführt werden.

So hat sich das Kaninchen als das am meisten und am besten untersuchte Versuchsobjekt herausgestellt. Zudem hat es den großen Vorteil, einen Uterus duplex zu besitzen (Tapfer 1953), so daß bei einer einseitigen Manipulation an der Tube die intakte Seite als Kontrolle dienen kann (Amnon 1969; Eddy et al. 1977; McComb et Gomel 1979; Archer et al. 1979; Winston 1980).

1.2

Problemstellung

Nach Entzündungen oder Sterilisationen müssen bei Eileiterrekonstruktionen teilweise größere Tubenabschnitte entfernt werden. Da die klinischen Ergebnisse nach solch ausgedehnten Resektionen bisher spärlich sind und die Erfolgsquoten enttäuschen, wurde mit dieser Arbeit am Tierexperiment die Auswirkung einer ausgedehnten Tubenresektion auf die Fertilität untersucht. Dabei sollte auf die Frage eine Antwort gesucht werden, ob es eine kritische Tubenlänge beim Kaninchen gibt, unterhalb derer keine Fertilisation mehr möglich ist.

Bei einer ersten Serie von Kaninchen wurde der Eileiter lediglich im isthmischen Anteil durchtrennt und anschließend wieder zusammengefügt, um zu untersuchen, ob die Anastomose an sich eine Auswirkung auf das Reproduktionsverhalten hat, also ob die mikrochirurgische Technik so gut beherrscht wird, daß durch die Anastomose keine Störung des physiologischen Eitransportes zu erwarten ist.

Bei einer zweiten Serie wurde das mittlere Stück der Tube reserziert, um festzustellen, inwieweit die Entfernung eines größeren Tubenabschnittes die Fertilität beeinträchtigt.

1.3

Anatomie der Tube des Kaninchens

Die Tube wird in fünf Segmente eingeteilt (Nilsonn et Reinius 1969), die uterotubare Verbindung (UTJ = uterotubal

junction), den Isthmus, die isthmisch-ampulläre Verbindung (AIJ=ampullary-isthmic junction), die Ampulle und das Infundibulum.

1.3.1

Die uterotubare Verbindung

Die UTJ weist je nach Spezies eine verschiedene Morphologie auf (Hafez 1969; Beck 197o). Bei Kaninchen differiert die Länge zwischen 1 cm und 1,5 cm (Sweeney 1962; Amnon et al. 1969); das Lumen wird von einer longitudinalen und zirkulären Muskelschicht umgeben. Das Epithel wird von vier Zellarten gebildet (Novak et Woodruff 1962; Pauerstein et Woodruff 1967):

1. Zellen mit beweglichen Zilien
2. sekretorische Zellen
3. "stiftchenzellen", die alte sekretorische Zellen sein könnten.
4. "indifferente Zellen, die als Stammzellen für die ersten beiden Zelltypen angesehen werden

Ob die UTJ einen anatomischen Sphinkter für den Spermien- und Eitransport darstellt, ist bis heute umstritten. Lisa et al. studierten 1954 554 menschliche Tuben und fanden keinen Sphinkter. Von anderen Untersuchern (Amnon et al. 1969; David et al. 1969) wurde am Kaninchen nach Resektion der UTJ lediglich eine Reduktion der Implantationen beobachtet, so daß sie die Frage nicht zu beantworten vermochten, welche physiologische Bedeutung die UTJ besitzt. Frantzen (1981) fand nach Resektion der UTJ keine Beeinträchtigung der Fertilität.

1.3.2

Der Isthmus

Der Isthmus macht knapp die Hälfte des Kaninchenei leiters aus und beträgt etwa acht Zentimeter (Greenwald 1961). Er besitzt

eine sehr kleine Lumenweite, die jedoch beim Menschen bis zu 1oo % differieren kann (Rubin 1947; Israel 1959). Die Muskulatur ist hier kräftiger entwickelt als an irgendeiner anderen Stelle der Tube. Sie besteht fast ausschließlich aus zirkulär verlaufenden Muskelbündeln; nur in Nähe des Epithels finden sich einige longitudinale Muskelfasern. Insgesamt nimmt die Muskulatur vom distalen Ende des Isthmus, der AIJ, zur UTJ hin zu.
Die mit Zilien versehenen Zellen verdrängen zum proximalen, uterusnahen Ende hin mehr und mehr die sektretorischen Zellen.

1.3.3
Die ampullär-isthmische Verbindung (AIJ)

Die AIJ wird von einigen Untersuchern als anatomischer Sphinkter für den Eitransport angesehen. Greenwald (1961) fand bei Transportstudien an isolierten Tuben, daß die Eier an der AIJ für wenigstens 48 Stunden aufgehalten werden. Pauerstein et al. (1974, I) beobachtete einen Aufenthalt der Eier an der AIJ für wenigstens 24 -Stunden. Blandau (1978) hingegen hält die AIJ für einen physiologischen hormonabhängigen Sphinkter. (Howe (1969), der Kaninchen 12 bis 65 Stunden nach der Ovulation tötete und die Tuben sofort danach herausnahm und einfror, konnte mikroskopisch keinen anatomischen Sphinkter nachweisen; er stellte lediglich fest, daß sich die Eier 12 bis 26 Stunden nach der Ovulation zwei Millimeter vor bis zehn Millimeter hinter der AIJ befanden.

Eddy et al. (1977), die die AIJ reserzierten, zeigten, daß dadurch keine Beeinträchtigung der Fertilität resultierte, woraus sie schlossen, daß die AIJ keinen anatomischen oder physiologischen Sphinkter darstellen könne. Zu demselben Ergebnis kamen Winston et al. (1977) nach Resektion der AIJ an je 4o Meerschweinchen und Kaninchen.

1.3.4

Die Ampulle

Die Ampulle hat eine Länge von fünf bis acht Zentimeter. Die mittlere Lumenweite beträgt ein bis zwei Millimeter, sie kann aber zur Zeit der Ovulation noch beträchtlich weiter sein (Owen 1977).
Die Ampulle besitzt nur eine dünne innere longitudinale Muskelschicht, die schwer abzugrenzen ist, darüber liegt eine zirkulär verlaufende Muskelschicht, die von irregulären Fasern durchbrochen wird. Die meisten Zellen des Epithels sind mit Zilien versehen.
Bis hierher dringen die Spermien vor und befruchten die Eizelle. Hierbei sind Sekretionsprodukte der Ampulle mit beteiligt (Chang et Pincus 1951).

1.3.5

Das Infundibulum

Das Infundibulum stellt das abdominale Ende der Tube dar und öffnet sich trompetenförmig gegen das Ovar hin. Die nunmehr sehr dünne Muskelschicht setzt einer intraluminalen

Druckerhöhung nur sehr wenig Widerstand entgegen, so daß das an sich schon große Lumen durch künstliche Druckerhöhung auf das drei- bis vierfache vergrößert werden kann (Woodruff et Pauerstein 1969).
Die derzeitige Hypothese zum Eiauffangmechanismus lautet, daß kurz vor der Ovulation das Ostium durch Kontraktion der gesamten längs angeordneten Tubenmuskulatur nahe an das Ovar gebracht wird. Auf diese Weise soll ein reibungsloser Eiauffang möglich sein (Westman 1926; Bernhardt 1941; Decker 1951; Westman 1959; Blandau et Owen 1978).

1.4
Physiologie der Tube

1.4.1
Innervation

Die Tube wird von sympathischen und parasympathischen Nervenfasern innerviert. Die Innervationsdichte nimmt von der Ampulle zum Isthmus hin zu mit einem Maximum an der AIJ (Brundin 1965; Sjoberg 1967).
Experimente mit Adrenalin führten zu der Hypothese, daß an der Tube alpha- und beta-Rezeptoren existieren. Erregung der alpha-Rezeptoren führt zu einer Kontraktion, Reizung der beta-Rezeptoren zu einer Erschlaffung der Muskulatur (Brundin 1965; Martin et al. 197o). Neuere Untersuchungen zeigten, daß zu der Zeit, in der die Östrogenkonzentration im Ovarialvenenblut hoch ist, vermehrt alpha-Rezeptoren vorhanden sind, während eine hohe Progesteronkonzentration

die Anzahl der beta-Rezeptoren vermehrt (Howe 1973). Auch durch eine künstliche HCG-Gabe - wodurch beim Schwein eine Ovulation ausgelöst wird - konnte eine Steigerung der Tubenmotilität erreicht werden (Borda et al 1980). Borda erklärte dieses Phänomen durch die nach der Ovulation gesteigerte Östrogenkonzentration.

1.4.2

Sekretion

Von den sekretorischen Zellen (s.a. 1.3.1) wird aktiv eine Flüssigkeit in die Tuben sezerniert (Bishop 1956). Die Menge beträgt 0,4 bis 2,0 ml pro 24 Stunden (Hamner et William 1965), mit einem Maximum zur Zeit des Eisprungs und einem Abfall auf die Hälfte drei Tage später (Bishop 1957). Die Sekretion scheint von der Östrogenkonzentration abhängig zu sein (Mastroianni 1961). Die Flüssigkeit fliesst normalerweise in Richtung des ovariellen Endes der Tube. Nur am dritten bzw. vierten Tag nach der Ovulation kehrt sich die Strömungsrichtung kurzfristig um (Hafez 1963). Inwieweit die Stromrichtung für den Eitransport wichtig ist, konnte aber bislang nicht geklärt werden. Auf jeden Fall ist das Sekret aber von Bedeutung für die Ernährung der Spermatozoen und der Eizellen, sowie nach der Befruchtung für den sich entwickelnden Blastocysten.

1.5
Befruchtung und Eitransport

1.5.1
Spermientransport und Befruchtung

Von den 5o bis 8o Millionen Spermien eines Ejakulats erreichen -zumindest bei Ratte und Mensch- nur 2oo bis 5oo die Ampulle, wo die Befruchtung stattfindet (Braden 1953; Blandau 1949; Pauerstein 1978). Der größte Teil der toten und schwer geschädigten Spermien wird an der Zervix zurückgehalten, eine zweite Barriere stellt -bisher nur bei Ratten untersucht- die UTJ dar (Leonard et Perlman 1949). Eine dritte Sperre ist der Isthmus (Hunter et Leglise 1971); daß diese Sperre möglicherweise wichtig ist, zeigten die Untersucher dadurch, daß sie nach Resektion des Isthmus und der UTJ wesentlich mehr Spermien in der Ampulle zählten und eine große Anzahl von abnormen und vielspremigen Befruchtungen entdeckten. Der Transport der Spermien beruht wohl hauptsächlich auf einer segmentalen Aktivität der zirkulären Muskulatur (Black et Asdell 1958). Die Zeit, die die Spermien für die Passage benötigen, beträgt etwa 18o Minuten.

Nach Erreichen des Uterus machen die Spermien eine Veränderung durch, die sie erst befähigt, in die Eizelle einzudringen. Dieser Capacitation genannte Vorgang (Austin 1951) scheint nur für Kaninchen zuzutreffen. Für die Capacitation scheint der Kontakt mit dem Epithel unerlässlich, denn eine Capacitation mit tubarer Flüssigkeit gelang bisher nicht (Hamner et Sojka 1968).

Die Befruchtung der Eizelle durch die kapazitierten Spermien findet in der Ampulle statt (Westman 1926; Pauerstein 1978).

Da die Eizellen eine Substanz sezernieren sollen, die die Spermien am Durchtritt in die Eihülle hemmen, wird vermutet, daß als Vorraussetzung für die Befruchtung diese Substanz von einem Produkt, das vom Ampullenepithel abgesondert wird, neutralisiert wird (Thibault et Lauzier 1960).

1.5.2

Eitransport unter physiologischen Bedingungen

Der Eitransport vom Fimbrientrichter bis zum Uterus benötigt etwa 66 bis 72 Stunden (Greenwald 1961; Pauerstein 1974; Croxatto et Ortiz 1975); beim Menschen benötigt er etwas länger, nämlich 70 bis 80 Stunden (Croxatto et al. 1972). Ein wesentlicher Unterschied beim Eitransport zwischen dem Menschen und dem Kaninchen besteht darin, daß bei ersteren das Ei etwa 70 Stunden in der Ampulle verbleibt, sich davon 30 Stunden in der Nähe der AIJ aufhält, um dann schnell durch den Isthmus in den Uterus zu gelangen. Ganz anders beim Kaninchen; hier durchqueren die Eizellen die Ampulle in zehn Minuten (Croxatto 1975) bis zwei Stunden (Greenwald 1961); danach folgt ein Aufenthalt an der AIJ für 14 bis 26 Stunden (Pauerstein 1974) bis 48 Stunden (Greenwald 1961). Während dieser Zeit wird die Eizelle sowohl durch Zilientätigkeit als auch durch segmentale Kontraktion der Muskulatur hin- und herbewegt (Greenwald 1957;Croxatto 1975) und von einer Mucinschicht umgeben. Welcher der beiden Faktoren

für den Eitransport wichtiger ist, dazu gibt es bisher nur wenig Aufschlüsse. Halbert (1976) fand, daß nach Blockade der Muskulatur mit Acepromazine^{R} das Ei in der Ampulle zwar uniform, aber mit gleicher Nettogeschwindigkeit fortbewegt wird.

Während seiner Wanderung durch den Isthmus wird das Ei von weiteren Mucinlagen umgeben, die es von ursprünglich ca. 165 um auf ca. 37o um anwachsen lassen (Croxatto 1975). Die Eigröße ist wichtig für einen zeitgerechten Transport, wie Hodgson et al. (1976) dadurch zeigten, daß sie künstliche Eier in die Kaninchentube einbrachten und deren Transportgeschwindigkeit beobachteten. Sie stellten fest, daß Partikel mit einer Größe von 1oo um keiner Passagebehinderung durch die Tuben unterlagen. Partikel mit einer Größe von 2oo um erreichten den Uterus 1o Stunden schneller als normale Eier. 4oo um große Kunsteier benötigten diesselbe Zeit wie normale Eier. Bemerkenswert ist weiterhin, daß 8oo um große Eier zwar erst nach über 1oo Stunden den Uterus erreichten, jedoch die AIJ z.T. schneller passierten als normale Eier. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, daß Partikel mit einer Größe von 3oo um und mehr das Nervengeflecht an der AIJ aktivieren. Dadurch sollen die beta-Rezeptoren erregt werden, was zu einer Erschlaffung der Muskulatur führt (Gould 1974; s.a. 1.4.1).

Spilman et al. (1978) beobachteten, daß die Kontraktilität des Isthmus sechs Stunden post ovulationem abnimmt, dann bis zur 36-sten Stunde langsam ansteigt, um anschließend wieder abzufallen. Er fand jedoch keine Korrelation zwischen

Kontraktilität - und damit Eitransport - und der Östrogen- bzw. Progesteronkonzentration im Ovarialvenenblut, und machte deshalb die Konzentrationsunterschiede zwischen diesen Hormonen für die Geschwindigkeit des Eitransports verantwortlich. Andere Untersucher fanden hingegen eine Verlangsamung des Eitransports durch tägliche Östrogengaben (Black et Asdell 1959; Greenwald 1961; Pauerstein 1974; Croxatto et al. 1975), aber auch eine Beschleunigung durch eine einmalige Gabe von Depotöstrogenen wurde beobachtet (Black 1959). Weiterhin wurde ein schnellerer Eitransport durch Gabe von Progesteron beschrieben (Black 1959; Pauerstein 197o; Croxatto 1975; El-Banna et Sacher 1976).
Die unterschiedlichen Effekte dieser Hormongaben hängen aber wahrscheinlich sowohl vom Zeitpunkt der Applikation ab, als auch von der Art der Gabe und der Konzentration.
Einige Untersucher vermuten, daß das Verhältnis Östrogen: Progesteron für den Kontraktilitätszustand der Tubenmuskulatur verantwortlich ist (Greenwald 1961; Croxatto 1975; El-Banna 1976). So sinkt das Verhältnis Östrogen:Progesteron von 1 : 11 ooo wenige Stunden nach der Ovulation auf 1 : 3 ooo 84 Stunden später (El-Banna 1976), was auf einer Ausschüttung von Östrogenen beruht, während der Progesteronspiegel gleich bleibt.

2
Material und Methoden

2.1
Material

2.1.1
Versuchstiere

Für alle Versuche wurden weibliche Chinchilla-Bastard-Kaninchen mit einem Körpergewicht zwischen 3500 und 5400 g verwendet. Die Tiere erhielten vor der Operation und danach Wasser und Standartfutter ad libitum. Zur Deckung wurden männliche Chinchilla-Bastard-Kaninchen verwendet, deren Fertilität durch frühere Versuche nachgewiesen worden war.

2.1.2
Reagenzien

Zur Narkose wurden Ketamin-HCl (Vetalar^{R}) in 10,0 % iger Lösung und Xylazin (Rompun^{R}) in 2,5 % iger Lösung verwendet. Als Antibiotikum wurde Ampicillin (Amblosin^{R})gegeben. Intra operationem wurde das Operationsfeld mit 0,9 % iger NaCl-Lösung gespült.

2.1.3
Operationsbesteck

Es wurde mikrochirurgisches Instrumentarium benutzt. Zur Blutstillung wurde ein bipolarer Mikrokoagulator der Firma Fischer verwendet. Weiterhin fanden Castroviejo-Scheren und Mikronadelhalter Anwendung. Die mikrochirurgischen

Maßnahmen wurden mit Hilfe eines Operationsmikroskopes der Firma Zeiss (OPMI 6), das eine sechs- bis vierzigfache Vergrößerung erlaubt, durchgeführt.
Das Nahtmaterial bestand aus Nylon (1o x 0).

2.2

Methodik

Die Tiere wurden mit 25 mg/kg Körpergewicht Ketamin-HCl und 6 mg/kg Körpergewicht Xylazin im Mischungsverhältnis 1 : 1 narkotisiert. Die Injektionen erfolgten intramuskulär. Je nach Operationsdauer und Verhalten der Tiere wurde eine weitere Injektion von 12,5 mg/kg Ketamin-HCl und 3 mg/kg Xylazin im gleichen Mischungsverhältnis vorgenommen. Daraufhin wurde unter sauberen, aber nicht sterilen Bedingungen das rechte Abdomen durch einen ca. drei Zentimeter langen Flankenschnitt eröffnet und die rechte Tube exponiert. Während des gesamten weiteren Vorgehens wurde die Tube mit lauwarmer isotoner NaCl-Lösung ständig beträufelt, um ein Austrocknen des Gewebes und Koagelbildung mit der Gefahr späterer Adhäsionsbildungen zu vermeiden. Unter mikroskopischer Sicht wurden sichtbare Blutgefäße vor der Gewebedurchtrennung hitzekoaguliert. Die Durchtrennung der Tube erfolgte durch Scherenschlag.
Die linke Seite (Tube - Uterushorn) blieb intakt und diente als Kontrollseite.

2.2.1

Isthmische Reanastomose (Abb.1)

Bei der ersten Serie von 2o Tieren wurde die rechte Tube ohne Resektion von Gewebe in der Mitte des Isthmus durchtrennt. Nach kompletter Blutstillung wurden die beiden Tubenabschnitte durch Einzelknopfnähte mit nicht resorbierbarem Nylon (1o x 0) vereinigt. Die Tunica muscularis wurde durch vier Einzelknopfnähte anastomosiert, wobei sorgsam darauf geachtet wurde, daß die Mucosa unversehrt blieb. Anschließend wurde die Serosa mit demselben Material durch vier bis sechs unterbrochene Nähte verschlossen. Nach vorsichtigem Reponieren der Tube und Spülen der Bauchhöhle mit isotoner NaCl-Lösung wurde das Abdomen auf konventionelle Weise mit Dexonnähten verschlossen.

2.2.2

5o % Resektion (Abb. 2)

Bei einer zweiten Serie von 19 Tieren wurde die Gesamttubenlänge gemessen und die Distanz zwischen UTJ und AIJ sowie zwischen AIJ und Trichter bestimmt. Anschließend wurde ausgehend von der AIJ je 5o % der Ampulle und 5o % des Isthmus reserziert, wobei auf Erhaltung größerer Gefäße und auf exakte Blutstillung im Bereich der Mesosalpinx geachtet wurde. Die stehengebliebenen Tubenstümpfe wurden nach Annäherung durch Situationsnähte mit Nylon 8 x 0

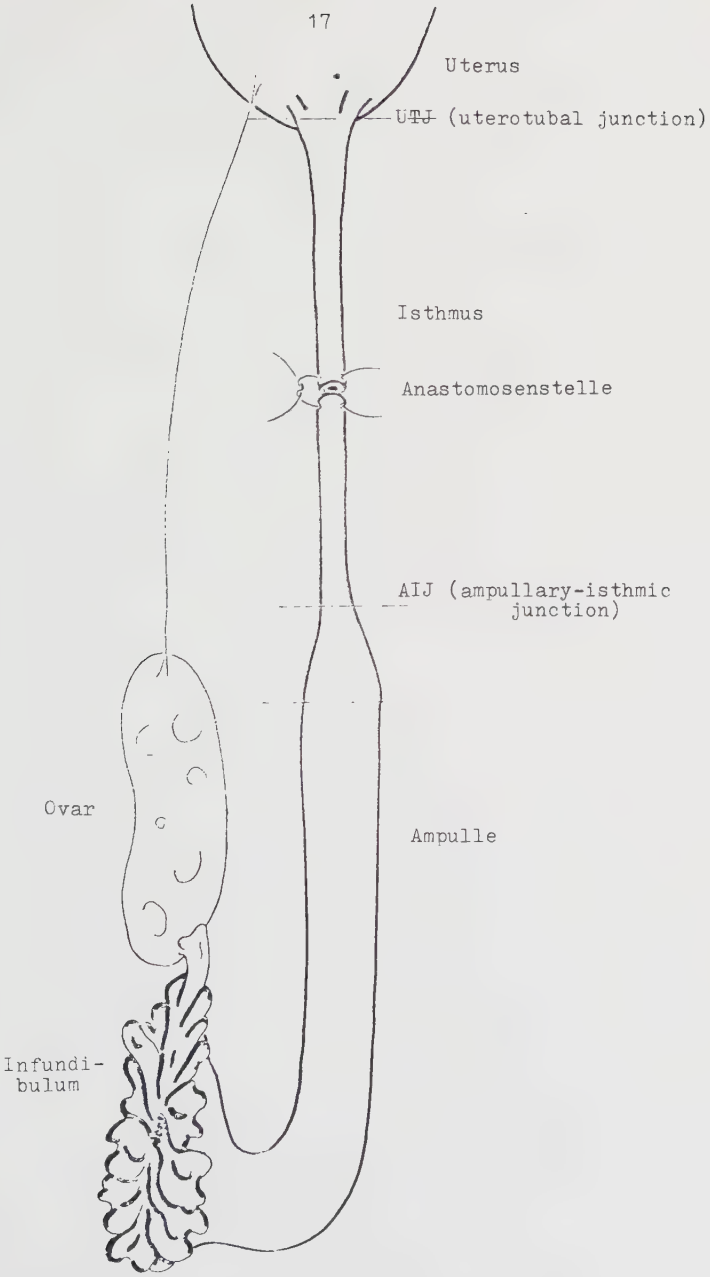

Abbildung 1: Schematische Darstellung der einfachen isthmischen Reanastomose beim Kaninchen.

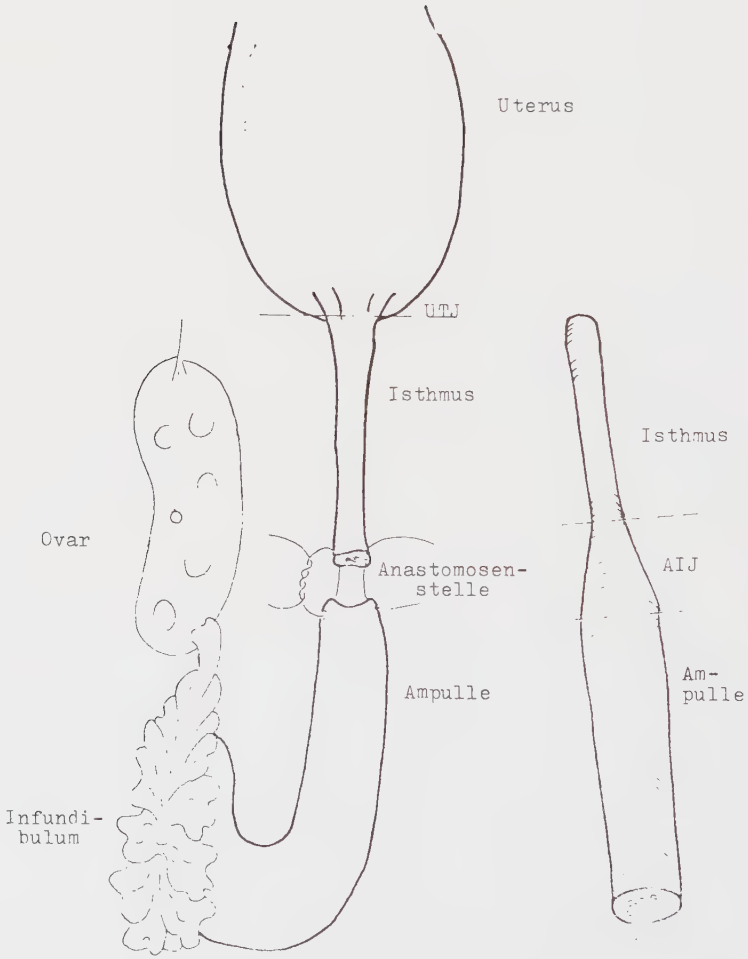

Abbildung 2: Schematische Darstellung der 5o %-Resektion der Tube. Links Darstellung der tubo-ovariellen Nachbarschaftsbeziehungen, rechts reserzierter Tubenabschnitt.

in oben beschriebener Weise miteinander vereinigt. Meist war es erforderlich, große Lumendifferenzen durch raffende Nähte in der Tunica muscularis auszugleichen.

2.2.3

Postoperative Maßnahmen

Am selben und den zwei darauf folgenden Tagen wurde den Tieren 100mg Ampicillin (Amblosin^{R}) subcutan injiziert. Nach einer Erholungszeit von mindestens drei Wochen wurden die Tiere zweimal kurz hintereinander von verschiedenen Böcken gedeckt. Bei Bedarf wurde diese Maßnahme bis zu sechsmal wiederholt. Die Schwangerschaft wurde diagnostiziert durch Palpation ab dem 16. Tag post coitum. Trächtige Tiere wurden durch eine intravenöse Überdosis von Ketamin-HCl getötet und das Abdomen eröffnet.

2.2.4

Auswertung

Bei beiden Versuchsreihen wurde die Auswertung auf dieselbe Art und Weise vorgenommen. Bei jedem Tier wurde sowohl die operierte Seite als auch die kontralaterale Kontrollseite bewertet. Es wurden folgende Parameter bestimmt:

1. Die Anzahl der mit bloßem Auge sichtbaren Corpora lutea.
2. Zahl, Zustand und Größe der Foeten im jeweiligen Uterushorn.

3. Lokalisation und Ausmaß der Verwachsungen

   Die Schweregrade der Adhäsionen wurden nach folgendem Schema festgelegt:

   Ø = keine Verwachsungen

   \+ = leichte Verwachsungen um die Anastomosenstelle

   ++ = mittelschwere Verwachsungen mit anderen Organen ohne Beeinträchtigung der Trichterfunktion

   +++ = grobe Verwachsungen mit Einbeziehung des Tubentrichters

4. Die Tubendurchgängigkeit wurde getestet, indem eine Methylenblaulösung durch die Tuben perfundiert wurde.

5. Der Nidationsindex wurde berechnet. Er ergibt sich aus:

$$\frac{\text{Anzahl der Implantationen}}{\text{Anzahl der Corpora lutea}}$$

6. Der Mittelwert berechnet sich nach:

$$\bar{x} = \frac{x_i}{n}$$

7. Die Standartabweichung des Mittelwerts errechnet sich nach:

$$\bar{m} = \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n \times (n-1)}$$

8. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit dem Wilcoxon - Paar Test.

3
Ergebnisse

3.1
Tiere mit einfacher isthmischer Anastomose

An 2o Tieren wurde eine isthmische Reanastomose durchgeführt. Davon wurden 19 Tiere trächtig, an einem Kaninchen konnte trotz fünfmaliger Deckung auf Grund fehlender Ovulationen keine Schwangerschaft erzielt werden. Dieses Tier wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse, die bei den 19 trächtigen Tieren erreicht wurden, sind der Tabelle I zu entnehmen.
Auf der Kontrollseite waren alle Tiere trächtig, auf der operierten Seite 95 %, lediglich ein Tier wies keine Implantationen auf (Nr. 19).
Bei der Inspektion wiesen auf der Kontrollseite 17 von 19 Tieren eine glatte, vollkommen unbeschädigte Tubenoberfläche auf; lediglich bei zwei Tieren (Nr. 11, 19) waren leichte Adhäsionen über Fettgewebe mit dem Darm bzw. der seitlichen Bauchwand zu erkennen. Bei einem weiteren Tier erschien der Uterus - sowohl bei der Operation als auch bei der Auswertung - weißlich marmoriert (Nr. 17), aber gleichwohl wies der Nidationsindex mit o,6o einen guten Wert auf. Bei dem Tier Nr. 4 waren von sechs Foeten der Kontrollseite einer abgestorben, jedoch unterschied er sich in der Größe kaum von den übrigen Foeten. Alle 19 Tuben waren offen und konnten mit leichtem Druck perfundiert werden.

	Operierte Seite				Kontrollseite			
Nr.	C.l.	Nid.	Nid. Ind.	Verw.	C.l.	Nid.	Nid. Ind.	Verw.
1	4	3	o,75	Ø	5	4	o,8o	Ø
2	6	3	o,5o	+	7	4	o,57	Ø
3	5	4	o,8o	Ø	6	5	o,83	Ø
4	4	1	o,25	Ø	9	6	o,67	Ø
5	7	7	1,oo	Ø	7	6	o,86	Ø
6	6	4	o,67	Ø	4	3	o,75	Ø
7	7	4	o,57	+	1o	6	o,6o	Ø
8	7	4	o,57	+	5	4	o,8o	Ø
9	8	7	o,88	Ø	3	1	o,33	Ø
1o	7	4	o,57	+	3	2	o,67	Ø
11	4	2	o,5o	++	4	2	o,5o	+
12	7	5	o,71	Ø	7	5	o,71	Ø
13	3	2	o,67	Ø	4	3	o,75	Ø
14	8	6	o,75	++	9	6	o,67	Ø
15	6	4	o,67	+	7	3	o,43	Ø
16	4	2	o,5o	+	4	2	o,5o	Ø
17	6	4	o,67	+	5	3	o,6o	Ø
18	8	5	o,63	Ø	7	5	o,71	Ø
19	7	0	o,oo	+++	8	5	o,63	+
$\bar{m}$	6,oo ± o,39	3,74 ±o,42	o,61 ±o,o7		6,oo ±o,48	3,95 ±o,36	o,65 ±o,o3	

TABELLE I Auswirkung der ISTHMISCHEN REANASTOMOSE auf die Anzahl der Corpora lutea (C.l.), der Nidationen (Nid.), des Nidationsindex (Nid.Ind.) im Vergleich zur nicht-operierten Seite.

Die Anastomosenstellen waren auch bei den operierten Seiten ohne weiteres durchgängig, allerdings war das Ostium des Tieres Nr. 19 verschlossen. Bei neun Tieren konnten keinerlei Verwachsungen festgestellt werden, wohingegen bei sieben Kaninchen geringe Verwachsungen im Bereich der Anastomose gefunden wurden. Zwei Tiere wiesen mäßiggradige Verwachsungen im Anastomosenbereich auf. Drei Anastomosen waren an das umgebende Fettgewebe fixiert (Nr.2,8,1o);eine Tube war mit der seitlichen Bauchwand verwachsen (Nr.11).

3.1.1

Corpora lutea

Die Zahl der Corpora lutea war auf der Kontrollseite und der operierten Seite annähernd gleich verteilt, wie Abb. 3 zeigt. Auf beiden Seiten hatten die meisten Tiere zwischen vier und sieben Corpora lutea, und mindestens drei Corpora lutea wurden auf jeder Seite gezählt; auch die höchste Anzahl von C.l. ist auf der operierten Seite und der Kontrollseite mit acht beziehungsweise zehn annähernd gleich. Ein Häufigkeitsgipfel liegt auf beiden Seiten bei sieben C.l., weiterhin zeigt auch der Mittelwert von 6,oo auf der operierten wie auf der Kontrollseite, daß die Reanastomose keinen Einfluß auf die Zahl der Corpora lutea hat.

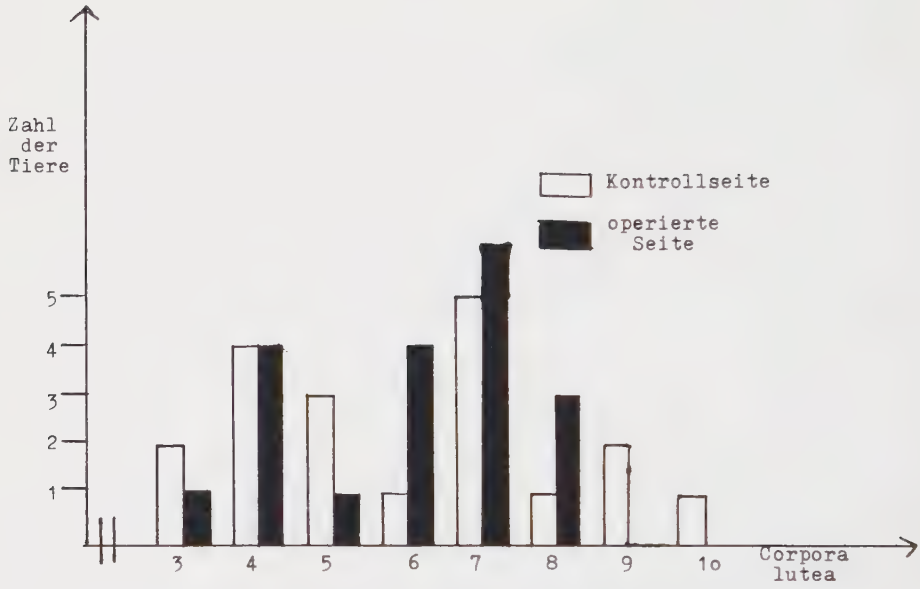

Abb. 3: Anzahl der Corpora lutea bei Kaninchen nach isthmischer Reanastomose im Vergleich zur unbehandelten Seite

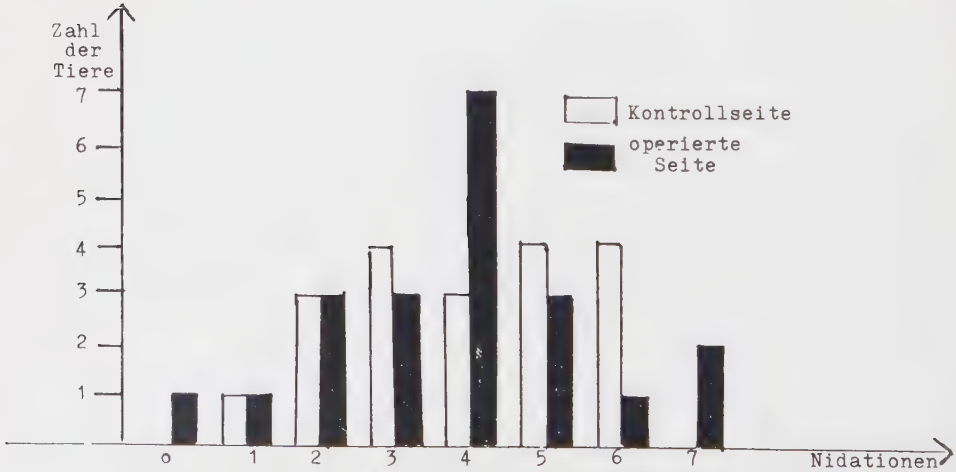

Abb. 4: Anzahl der Nidationen bei Kaninchen nach isthmischer Reanastomose im Vergleich zur unbehandelten Seite

3.1.2

Nidationen

Auf der Seite, bei der eine isthmische Reanastomose durchgeführt wurde, war die Zahl der Nidationen nicht signifikant verschieden von der Zahl auf der nichtoperierten Seite. Die Verteilung der Nidationen zeigt auf beiden Seiten ein annähernd gleiches Bild (Abb. 4), meistens wurden auf beiden Seiten zwischen zwei und sechs Nidationen gezählt. Mit Ausnahme des Tieres Nr. 19, das einen Tubenverschluß aufwies, war auf beiden Seiten mindestens eine Nidation vorhanden. Auch die höchste Anzahl von Implantationen ist mit sechs (Kontrollseite) beziehungsweise sieben (operierte Seite) fast gleich. Die Mittelwerte von 3,95 (Kontrollseite) und 3,74 (operierte Seite) zeigen, daß diese Operation die Implantationsrate nicht beeinträchtigt.

3.1.3

Nidationsindex

Auch der Nidationsindex zeigt, daß nach einer mikrochirurgischen isthmischen Reanastomose die Fruchtbarkeit der Kaninchen nicht beeinträchtigt wird.
Der Mittelwert des Nidationsindex liegt auf der operierten Seite mit o,6o nur um o,o 5 niedriger als auf der Kontrollseite mit o,65. Auch die Verteilung ist auf beiden Seiten annähernd gleich (Abb. 5), wobei die meisten Nidationsindices zwischen o,6 und o,9 liegen, mit einem Maximum zwischen o,6 bis o,7.

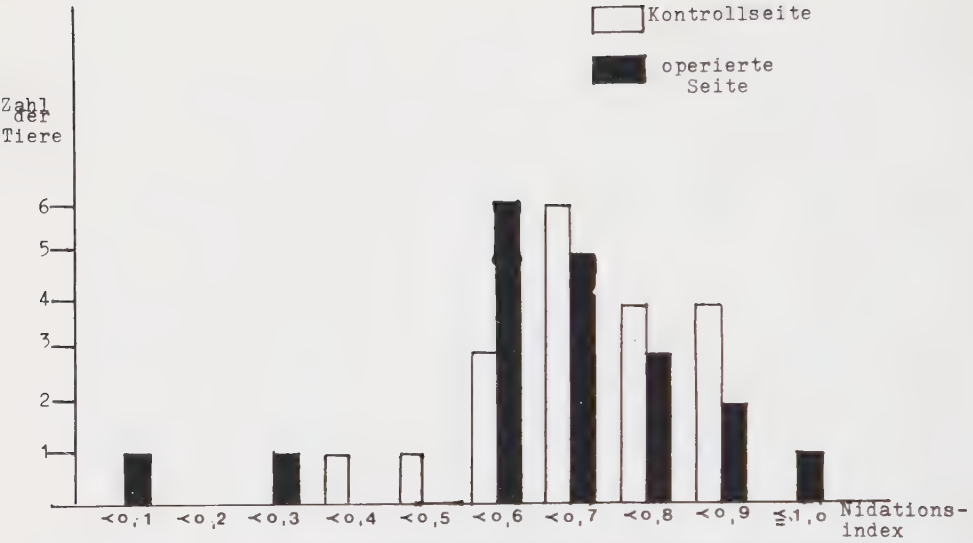

Abb. 5: Größe des Nidationsindex bei Kaninchen nach isthmischer Reanastomose im Vergleich zur unbehandelten Seite. Die Nidationsindices wurden in Gruppen zu je o,1 Einheiten zusammengefasst.

Adhäsionen	Tiere	Corp.lutea Mittelwert	Implantat. Mittelwert	Impl.Ind. Mittelwert
Ø	9	5,8±o,61	4,2±o,68	o,7o±o,1o
+	7	6,4±o,57	3,5±o,2o	o,56±o,o5
++	2	6,o±2,oo	4,o±2,oo	o,63±o,12

TABELLE III: Wirkung von Adhäsionen der Tube bei Kaninchen, an denen eine isthmische Reanastomose durchgeführt wurde. Ein Tier, bei dem sehr schwere Verwachsungen aufgetreten waren, wurde bei dieser Auswertung nicht miterfasst, da keine Implantationen stattgefunden hatten.

Einen Vergleich dieser drei Parameter auf der operierten Seite zwischen den Tieren, die entweder keine, leichte oder schwere Verwachsungen aufwiesen, zeigt Tabelle II. Daraus ist zu ersehen, daß leichte Verwachsungen keinen Einfluß auf die Anzahl der Corpora lutea haben, liegt der Mittelwert dieser C.l. doch ebenso hoch wie der Mittelwert der C.l. von den Tieren, die keine Verwachsungen aufwiesen. Auch wenn bei den Tieren mit mittelschweren Verwachsungen das Ergebnis statistisch nicht verwertbar ist - es wurden dieser Gruppe nur zwei Tiere zugeordnet - scheint doch auch bei mittelschweren Alterationen keine Verminderung der Corpora lutea aufzutreten.
Auch die Zahl der Implantationen und der Nidationsindex, der ja als Maßstab für den Erfolg der Befruchtungsvorgänge angesehen wird, zeigt bei allen drei Gruppen keinen wesentlichen Unterschied.

3.2
Tiere mit 5o % Resektion

An 19 Tieren wurde eine 5o %-ige Resektion der Tuben vorgenommen. Die Gesamttubenlänge der operierten Tuben betrug zwischen 8 und 15 cm mit einer durchschnittlichen Länge von etwa 12 cm. Es wurden Tubenstücke zwischen circa vier und acht Zentimeter rese ziert, wobei bei den meisten Tieren etwa 6,5 cm der Tube entfernt wurde.
An einem Tier (Nr.15) konnte trotz fünfmaliger Befruchtungsversuche keine Ovulation erzielt werden;

dieses Kaninchen wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der übrigen Tiere zeigt Tabelle III.

Auf der Kontrollseite konnten bei keinem Tier an den Tuben Verwachsungen festgestellt werden. Lediglich ein Tier war insofern auffällig, als sich neben zwei Foeten ein Deziduom befand; zusätzlich war im Mesenterialbereich ein großer abgekapselter Abszeß vorhanden (Nr.11). Bei der Durchspülung mit einer Methylenblaulösung zeigte sich, daß alle Tuben durchgängig waren.

Bei den 19 Tuben der operierten Seite wurden dreimal keine, fünfmal leichte, viermal mittelgradige und siebenmal schwere Verwachsungen gefunden; bei drei Tieren war die Anastomosenstelle stenosiert (Nr.2,4,15) und bei vier Kaninchen verschlossen (Nr.1,3,8,9). Das Tier Nr. 8 hatte zusätzlich einen Bauchdeckenabszeß.

Die Tatsache, daß nach der 5o % Resektion nur noch 16 % der Tiere keine Verwachsungen aufwiesen, hingegen 37 % schwere Verwachsungen hatten, zeigt deutlich, welch ausgeprägte morphologische Alterationen diese Operation hinterlässt.

3.2.1

Corpora lutea

Bei den Tieren Nr. 1 bis Nr. 4 wurden die Corpora lutea nicht gezählt; deshalb wurden diese vier Kaninchen bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Die 5o % Resektion führt zu einer deutlichen Abnahme der C.l.. Der Mittelwert liegt mit 4,79 um 1,5 niedriger

	Operierte Seite				Kontrollseite			
Nr.	C.l	Nid.	Nid. Ind.	Verw.	C.l.	Nid.	Nid. Ind.	Verw.
1	--	o	---	+++	--	5	--	Ø
2	--	o	---	++	--	1	--	Ø
3	--	o	---	+++	--	6	--	Ø
4	--	o	---	+++	--	3	--	Ø
5	6	2	o,33	+	6	4	o,67	Ø
6	5	o	o,oo	+	6	5	o,83	Ø
7	5	1	o,2o	+++	4	4	1,oo	Ø
8	1	o	o,oo	+++	7	5	o,71	Ø
9	2	o	o,oo	+++	5	2	o,4o	Ø
1o	3	1	o,33	+++	5	3	o,63	Ø
11	2	o	o,oo	Ø	3	3	1,oo	Ø
12	5	o	o,oo	+	9	6	o,67	Ø
13	4	o	o,oo	++	8	6	o,75	Ø
14	6	o	o,oo	++	5	5	1,oo	Ø
15	o	o	o,oo	+	o	o	o,oo	Ø
16	5	1	o,2o	++	6	4	o,67	Ø
17	5	o	o,oo	Ø	5	4	o,8o	Ø
18	4	o	o,oo	+	8	6	o,75	Ø
19	4	o	o,oo	Ø	8	3	o,36	Ø
m	4,79 ±o,45	o,36 ±o,17	o,o8 ±o,o3		6,29 ±o,47	4,43 ±o,32	o,73 ±o,o6	

TABELLE II: Auswirkung der 5o % RESEKTION der Tube auf die Fruchtbarkeit im Vergleich zur nicht operierten Seite. Zeichenerklärung siehe Tabelle I

als auf der Kontrollseite (6,29). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < o,o1$). Wenn man die Werte einzeln betrachtet, fällt folgendes auf:
die niedrigste Anzahl von C.l. auf der operierten Seite betrug eins, auf der Kontrollseite hingegen drei, und auch die höchste Anzahl von C.l. ist auf der op. Seite mit sechs deutlich niedriger als auf der anderen Seite mit neun.
Der Unterschied wird noch einmal deutlich durch Abb. 6.

Abb. 6: Anzahl der Corpora lutea bei Kaninchen nach 5o % Resektion im Vergleich zu unbehandelten Seite. Unterschiede sind durch gestrichelte Säulen hervorgehoben.

3.2.2

Nidationen

Nach der 5o % Resektion konnten sich nur noch wenige Eizellen erfolgreich implantieren.

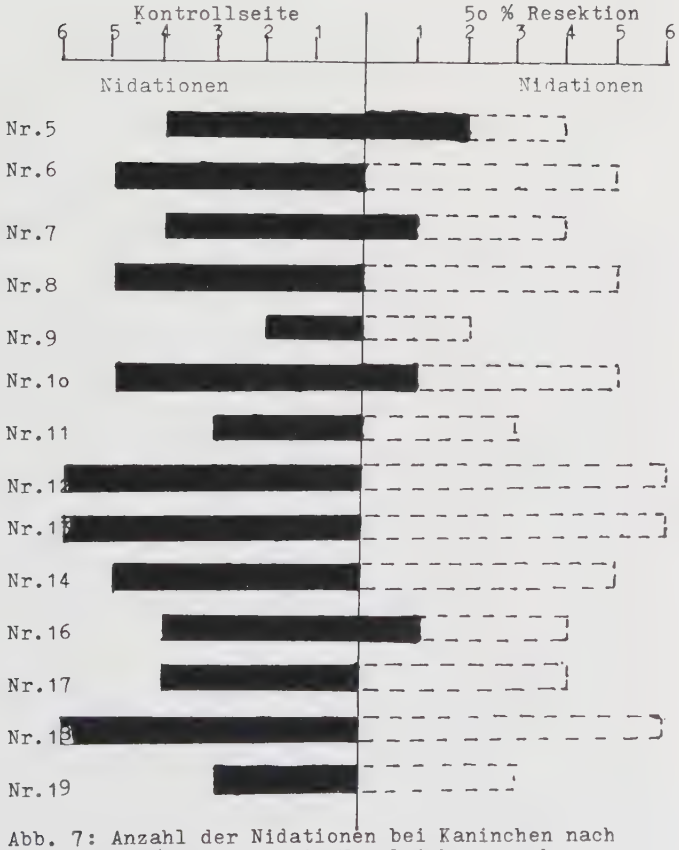

Abb. 7: Anzahl der Nidationen bei Kaninchen nach 5o % Resektion im Vergleich zur unbehandelten Seite. Unterschiede sind durch gestrichelte Säulen hervorgehoben

Auf der operierten Seite wurden nur einmal zwei Implantationen gefunden, während auf der Kontrollseite gleich viermal sechs Nidationen gezählt wurden. Der Mittelwert von o,36 liegt gleich um 4 niedriger als auf der Kontrollseite (4,43). Diese Differenz ist statistisch signifikant (p o,oo1). Den gravierenden Unterschied auf beiden Seiten zeigt noch einmal Abb. 7.

3.2.3

Nidationsindex

Der Nidationsindex differiert auf beiden Seiten um mehr als o,6 (Kontrollseite o,73; operierte Seite o,o8). Der sehr niedrige Nidationsindex auf der operierten Seite (s.a. Tabelle II) kommt nicht allein dadurch zustande, daß er elfmal o,oo betrug, sondern auch - allerdings zum wesentlich geringeren Teil - dadurch, daß er höchstens o,33 betrug, wohingegen auf der Kontrollseite keinmal ein solch niedriger Nidationsindex errechnet wurde.

4
Diskussion

4.1
Zur Technik und Methodik

Die Einführung mikrochirurgischer Techniken ermöglichte es erstmals, effektive Anastomosen im Bereich der Kaninchentube anzulegen (Patterson et Wood 1974). Die mikroskopische Vergrößerung erlaubt ein atraumatisches Operieren unter weitgehender Schonung wichtiger ernährender Blutgefäße, sowie die Verwendung feinster, reaktionsarmer Nahtmaterialien. Hierdurch wird die Ausbildung postoperativer, die Tubenfunktion behindernden Adhäsionen reduziert; weiterhin kann durch die exakte Apposition der Mucosafalten und durch eine schichtenanaloge Anastomosierung der Tubenwände einer Stenosierung im Anastomosenbereich weitgehend vorgebeugt werden. Somit eröffnet sich die Möglichkeit, nach Resektion einzelner Tubenabschnitte tubenphysiologische Untersuchungen vorzunehmen. Ein chirurgischer Eingriff bleibt jedoch nur dann ohne Folgen auf das Reproduktionsverhalten der Versuchstiere, wenn nach Abheilung der Operationsstelle die Integrität der Tubenwand wiederhergestellt ist. Als Kriterium für die Unversehrtheit der Tubenwand wurde eine kontinuierliche Erregungsfortleitung in diesem Bereich angesehen (Archer et al. 1979). Die Qualität einer Anastomose und der Einfluß der durchgeführten Resektion wird jedoch letztlich daran gemessen, inwieweit

die Fertilität der Tiere durch den Eingriff verändert wird. Die Beobachtung von Trächtigkeiten allein bei den Versuchstieren reicht als Kriterium nicht aus. Eine Eileiteroperation kann nur dann als folgenlos für das Fortpflanzungsverhalten der Versuchstiere angesehen werden, wenn weder die Ovarialfunktionen, die sich am einfachsten durch die Ermittlung der Anzahl der Corpora lutea beurteilen lässt noch die Implantationsrate noch der errechnete Nidationsindex absinken.
Das Kaninchen mit seinem Uterus duplex bietet günstige Voraussetzungen für die Untersuchung der oben genannten Parameter. Bei nur einseitig erfolgter Tubenoperation kann die intakte kontralaterale Seite als Kontrolle dienen.
Der Nidationsindex, das ist der Quotient aus Anzahl der Implantationen und Anzahl der Corpora lutea, auf der operierten Seite wird als guter Indikator für die Tubenfunktion angesehen. Allerdings muß hierbei stets an die Möglichkeit gedacht werden, daß einige Eizellen über den Peritonealraum auf die andere Seite gelangen können. Bereits 1776 wies Spallanzani (Johnson 1974) nach, daß beim Kaninchen eine derartige Transmigration der Eizellen vorkommen kann. Nach Entfernung des Eileiters auf der einen Seite und kontralateraler Ovarektomie beobachtete er implantierte Blastozysten.
Kürzlich führte Margara (Winston 1980) erneute experimentelle Untersuchungen zu dieser Problematik durch und fand, falls die kontralaterale Seite verschlossen oder zumindest er-

heblich funktionsbeeinträchtigt war, überraschend oft ein Herüberwandern von Eizellen. Es darf allerdings angenommen werden, daß bei ungestörter Tubenfunktion die Transmigration keine Rolle spielt. Die Beobachtungen zwingen jedoch dazu, die dem Nidationsindex zugemessene Bedeutung etwas in Frage zu stellen.

Es wäre nämlich denkbar, daß bei den Tieren, bei denen es nach 5o %-iger Resektion der Gesamttubenlänge zu einem Verschluß oder zu einer weitreichenden Stenosierung des Tubenlumens gekommen war, eine Transmigration der Eizellen von der traumatisierten auf die intakte Seite erfolgt ist.

Das Kaninchen hat sich wegen seines gut studierten Reproduktionsverhaltens, seiner einfachen und relativ wenig kostenintensiven Zuchtbedingungen, sowie seiner willkürlich auslösbaren Ovulationen als günstiges Versuchstier erwiesen. Trotz einiger evidenter Unterschiede in der Tubenmorphologie und -physiologie haben verschiedene Untersuchungen so viele Übereinstimmungen zwischen der Funktion der Primaten und der menschlichen Tuben einerseits und der Kaninchentuben andererseits ergeben, daß die Verwendung dieses Modelltieres gerechtfertigt erscheint, um Fragestellungen aus dem klinischen Bereich zu untersuchen (Boeckx et al. 1979; Gomel et McComb 1979).

4.2

Isthmische Reanastomosen

Die isthmische Anastomose, d.h. die einfache Durchtrennung der Eileiter ohne Resektion von Eileitergewebe, ergab im vorliegenden Experiment eine Erfolgsquote von 95 %. Dabei fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Anzahl der Corpora lutea und den Nidationsindices auf der operierten und der Kontrollseite. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Anastomosentechnik vom Untersucher beherrscht wird und daß ein für das Fortpflanzungsgeschehen folgenloses Einheilen der Durchtrennungsstellen bei entsprechender mikrochirurgischer Versorgung zu erwarten ist. Erst die Tatsache, daß eine einfache Anastomose ohne Auswirkung auf die Fertilität des Kaninchens bleibt, macht weitere Untersuchungen zur Tubenphysiologie möglich, bei denen die Auswirkung der Resektion eines Tubensegmentes überprüft werden soll. Die einfache isthmische Reanastomose kann somit als Qualitätskontrolle für die Anastomosentechnik des Untersuchers angesehen werden.

Die in der Literatur angegebenen Erfolgsraten für einfache isthmische Reanastomosen beim Kaninchen entsprechen den eigenen Ergebnissen (Patterson et Wood 1974, 1975, 1977; Pauerstein 1978).

Die einfache isthmische Reanastomose ist operationstechnisch mit den geringsten Schwierigkeiten behaftet. Der Tubenisthmus zeichnet sich durch eine dicke Muskelwand aus, die ein

exaktes Plazieren der Muskelnähte unter Aussparung der Tunica mucosa ermöglicht. Eine korrekte Apposition der 4 Mucosafalten ist im isthmischen Tubenbereich einfach. Darüberhinaus bleiben Verwachsungen im Bereich einer isthmischen Anastomose, falls sie nicht zur Abknickung und damit zur Verlegung des Tubenlumens führen, ohne Auswirkung auf die Tubenfunktion. Ein Einbeziehen des weit entfernten Tubentrichters und somit eine Störung des Eiauffangmechanismus ist bei Eingriffen im Bereich des Tubenisthmus **unwahrscheinlich.**

4.3

5o %-Resektion

Bei der 5o-%-Resektion wurden ausgehend von der ampullär-isthmischen Grenzzone jeweils die Hälfte der Pars isthmica und der Pars ampullaris reserziert.
Von insgesamt 19 operierten Tieren konnten bei 18 Kaninchen Ovulationen erreicht werden, jedoch nur 4 Tiere wurden auf der operierten Seite trächtig, wobei dreimal ein Foet und einmal zwei Foeten im Uterushorn der operierten Tubenseite nachweisbar waren. Die Anzahl der Corpora lutea lagen auf der operierten Seite signifikant niedriger als auf der Kontrollseite ($p < o,o1$).
Diese schlechten Ergebnisse lassen sich möglicherweise teils durch den Wegfall physiologisch bedeutender Tubensegmente, teils durch die erhebliche Verkürzung des Eileiters und teils durch die bei diesem Experiment auftretenden erheblichen

operationstechnischen Schwierigkeiten erklären.
Der Wegfall der ampullär-isthmischen Frenzzone im vorliegenden Experiment kann nicht für die weitreichende Reduzierung der Fertilität verantwortlich gemacht werden. Die Vermutung, daß der ampullär-isthmischen Grenzzone (AIJ) eine bedeutsame Sphinkterfunktion zukomme, konnte wiederlegt werden. Am Kaninchen durchgeführte Resektionen von 1 bis 2 cm Tubengewebe im Bereich der ampullär-isthmischen Grenzzone beeinträchtigte die Schwangerschaftsrate der Tiere nicht. Weder für die Anzahl der Corpora lutea noch für die Anzahl der Nidationen noch für den Nidationsindex konnten statistisch signifikante Unterschiede ermittelt werden (Eddy et al. 1976, 1977; Winston et al. 1977; Frantzen 1981). Die hohen Trächtigkeitsraten nach Resektion der ampullär-isthmischen Verbindung haben gleichzeitig die Hypothese widerlegt, daß diesem Tubensegment eine bedeutsame Rolle für einen geregelten Spermientransport bzw. für die Spermienselektion zukommt (David et al. 1969).
Bei einer schrittweisen Verkürzung des Tubenisthmus beim Kaninchen kommt es mit zunehmender Verkürzung dieses Eileitersegments zu einer deutlichen Abnahme der Implantationsraten (Winston 1978; 198o; Boeckx et al. 1979;McComb et Gomel 1979). Nach Resektion von 5 - 3o % der gesamten isthmischen Tubenlänge wurden 87 % der operierten Tiere trächtig (Winston 198o; Boeckx et al. 1979). Die durch-

schnittliche Zahl der Implantationen betrug 2,5, der Nidationsindex wurde mit o,61 angegeben. Bei fortschreitender Resektion sanken Implantationsraten und Nidationsindices weiterhin ab. Jedoch konnten selbst nach totaler isthmischer Resektion und anschließender Anastomosierung von den Autoren noch bei 5o % der operierten Tiere eine Trächtigkeit erzielt werden. Gegenüber einer Implantationsrate von 73 % auf der intakten Seite gelangten nur noch 47 % der Eizellen auf der operierten Seite zur Einnistung.

Frantzen(1981) erzielte nach Resektion der pars isthmica bei 16 von 26 Tieren eine Trächtigkeit. Dabei ergab sich statistisch für die Anzahl der Corpora lutea auf der operierten gegenüber der Kontrollseite kein signifikanter Unterschied. Dagegen war eine Signifikanz beim Vergleich der Nidationsindices nachweisbar ($p < o,oo1$). Diese Untersuchungsergebnisse legen die Vermutung nahe, daß der pars isthmica eine untergeordnete Rolle für das Fortpflanzungsgeschehen beim Kaninchchen zugesprochen werden kann.

Das hier vorliegende Experiment der 5o %-Resektion der Gesamttubenlänge beinhaltet einen Wegfall von 5o % des Tubenisthmus. Während unter normalen Bedingungen diese 5o %-ige Verkürzung des Isthmus im Hinblick auf den Fortbestand der Fertilität des Kaninchens relativ gut kompensiert werden kann, scheint bei gleichzeitiger Verkürzung der pars ampullaris um ebenfalls die Hälfte ihrer Länge ein Kompensationsmechanismus nicht mehr zu funktionieren.

Es muß jedoch angenommen werden, daß die erhebliche Herab-

setzung der Fertilität eher auf den Verlust weiterer Abschnitte der pars ampullaris zurückzuführen ist, da Verkürzungen dieses Eileiterabschnittes folgenschwere Veränderungen nach sich ziehen.

Einfache ampulläre Anastomosen ohne Resektion von Tubengewebe führen beim Kaninchen ebenfalls zu exzellenten Resultaten. Owen (1977) erzielte nach einer ampullären Reanastomose an 22 von 23 Kaninchen Trächtigkeiten. Frantzen (1981) erreichte 11 Trächtigkeiten bei 14 operierten Tieren. Die Anzahl der Corpora lutea der operierten und nichtoperierten Seite unterschied sich bei diesem Experiment nicht statistisch signifikant voneinander. Dagegen erwies sich die durchschnittliche Anzahl der Implantationen auf der operierten Seite gegenüber der Kontrollseite als deutlich niedriger ($p<o,o1$). Der Nidationsindex zeigte ebenfalls gegnüber der nichtoperierten Kontrollseite auf der Anastomosenseite ungünstigere Verhältnisse ($p<o,o1$). Dieses Ergebnis widerspricht den Resultaten anderer Autoren (Boeckx et al. 1979; Winston 198o), die bei einer Trächtigkeitsrate von 92 % nach einfacher ampullärer Transsektion eine deutliche Beeinträchtigung der Ovarialfunktion, gemessen an der Anzahl der Corpora lutea, feststellten.

Die Verkürzung der Ampulle zeigte erhebliche Auswirkungen auf die Fertilität. Winston (198o) resezierte bei 46 Kaninchen zwischen 5 und 9o % der Ampulle; dabei verringerte sich der Nidationsindex kontinuierlich von o,43 bei bis zu 3o % Resektion auf o,12 bei bis zu 7o % Resektion. Wurden mehr als 7o % der Ampulle entfernt, konnte keine Schwangerschaft

mehr induziert werden. Frantzen (1981) berichtete über eine Trächtigkeitsrate von 22,7 % nach Resektion von 5o % der pars ampullaris, wobei allerdings bei dieser experimentellen Anordnung nicht die uterusnahen ampullären Abschnitte sondern das mittlere Ampullensegment ausgeschaltet wurden. Die schlechten Ergebnisse nach ausgedehnter ampullärer Resektion gehen einher mit einer deutlichen Abnahme der Zahl der Ovulationen auf der operierten Seite.
Auch die hier vorgelegten Ergebnisse nach 5o %-Resektion der Gesamttubenlänge zeigen erwartungsgemäß eine erhebliche Abnahme der Trächtigkeitsrate und der Anzahl der Corpora lutea auf der operierten Seite. Die Resultate sind aber nicht mit denen von McComb und Gomel (1979), Boeckx et al. (1979) und Winston (198o) zu vergleichen, da die Versuchsanordnung unterschiedlich gewählt war. Der Unterschied der eigenen Experimente zu denen von McComb und Gomel (1979) liegt darin, daß letztere bei ihren Operationen eine zunehmende Resektion der Eileiter von der uterotubaren Verbindung (UTJ) aus vornahmen, während hier - beginnend von der ampullären isthmischen Verbindung (AIJ) - jeweils die Hälfte der pars isthmica und die Hälfte der pars ampullaris reseziert wurde (s.a. Abb. 2). Ihre Folgerung, daß mindestens 47 % des trichtertragenden Tubenabschnittes erhalten bleiben müßten, um bei Kaninchen eine Fertilisation zu erreichen, widerspricht den Ergebnissen dieser Arbeit. Legt man zugrunde, daß beim Kaninchen etwa 1/3 der Gesamttubenlänge von der pars isthmica und 2/3 von der pars ampullaris beansprucht wird, so blieb im vorliegenden Experiment, bezogen auf die Gesamttubenlänge, nur etwa 33 % des uterusfernen Tubenabschnit-

tes erhlten. Auch die Ergebnisse von Winston (1980), der Teilresektionen der Ampulle durchgeführt hatte, widerlagen die Aussage von McComb und Mitarbeitern.
Die Experimente von Winston (1980) unterscheiden sich von den hier vorgelegten dadurch, daß dieser bei seinen ausgedehnten Teilresetkionen der Tube entweder den Isthmus oder die Ampulle komplett erhalten hatte, während bei dem hier beschriebenen Vorgehen der 50 %-Resektion stets sowohl die Hälfte des Isthmus als auch die Hälfte der Ampulle entfernt worden waren. Die im vorliegenden Experiment erforderlich gewordene Anastomose nach Resektion eines derartig ausgedehnten Tubensegmentes führte zu erheblichen operationstechnischen Schwierigkeiten, die sicher teilweise für die schlechten Erfolgsraten verantwortlich sind. Bereits eine einfache Anastomose nach ampullärer Transsektion ohne Entfernung von Tubengewebe ist technisch deutlich schwieriger durchzuführen als eine einfache isthmische Anastomose. Die Tunica muscularis ist im ampullären Tubensegment sehr dünn. Die stärker ausgeprägten Mucosafalten und das meist unvermeidliche Hervorquellen der Schleimhau über die Schnittfläche macht ein exaktes Plazieren der Muscularisnähte unter Schonung der empfindlichen Mucosa äußerst schwierig. Eventuell entstehende Adhäsionen im Anastomosengebiet würden im Gegensatz zur isthmischen Anastomose stets die Gefahr einer Beeinträchtigung der Trichtermotilität mit sich bringen. Während bei der Anastomose nach Resektion von isthmischen Tubenabschnitten lediglich die Schonung größerer, die Tuben versorgender

Gefäße und eine spannungsfreie Apposition der Schnittränder von Bedeutung ist, stellt sich bereits bei Anastomosierung nach Entfernung der ampullär-isthmischen Grenzzone das Problem der Lumendisparität. Diese Schwierigkeit wird erst recht dann deutlich, wenn zusätzlich weitreichende Segmente der pars ampullaris entfernt werden. Um eine dichte Anastomose zu ermöglichen, ist es dann erforderlich, die Tunica muscularis im Bereich des ampullären Tubenstumpfes zu raffen. Damit ist eine exakte Faltenapposition nicht mehr möglich. Es kommt zwangsläufig zu einer gewissen Stenosierung im Bereich des ampullären Tubensegmentes und zu einem Zilienzellverlust in unmittelbarer Nachbarschaft zur Anastomose. Da die Zilienzellen für den ampullären Transport der Eizellen von vorrangiger Bedeutung sind, und der Muskelaktivität in diesem Bereich nur eine additive Bedeutung zuzukommen scheint, ist anzunehmen, daß das ampulläre gegenüber dem isthmischen Transportsystem leichter operationsbedingten Störungen unterworfen ist.
Die gegenüber der einfachen isthmischen Anastomose deutlich verlängerte durchschnittliche Operationsdauer könnte die Infektionsgefahr - es wurde unter nicht sterilen Bedingungen gearbeitet - und das Risiko der postoperativen Adhäsionsbildung heraufsetzen.
Außer den rein technischen Schwierigkeiten müssen aber auch andere Faktoren für das starke Absinken der Fertilität nach ausgedehnten Resektionen verantwortlich gemacht werden. Sie sollen einzeln im Folgenden diskutiert werden.

4.3.1
Tubenlänge

Die Verkürzung des Eileiters um 5o % könnte dazu führen, daß die Eizelle zu schnell zum Uterus gelangt. Zwar wird beim Kaninchen die Funktion der ampullär-isthmischen Grenzzone als vermutlich physiologischer Sphinkter für den Eitransport nach dessen Entfernung von dem zurückgebliebenen Teil des Tubenisthmus übernommen (Pauerstein 1978; Winston 198o), aber es bleibt die Frage, ob die Hälfte des Isthmus ausreicht, alle Eizellen am vorzeitigen Übertritt in den Uterus zu hindern.
Sowohl die eigenen als auch die Ergebnisse von Winston (198o) zeigen, daß sich bei einer Resektion größerer Tubenabschnitte nur sehr wenige Eier im Uterus implantieren und ungestört entwickeln können. Es wäre denkbar, daß sich ein gewisser Prozentsatz von Eizellen bei zu frühem Eintritt in den Uterus noch nicht bis zum Morulastadium entwickelt hat und deshalb nicht zu einer Nidation fähig ist. Ob das Absterben eines Föten (Tier Nr. 1o) und das zurückgebliebene Wachstum zweier Föten (Tier Nr. 5) durch eine normale fötale Absterberate bzw. Wachstumsretardierung erklärt werden kann, oder aber ob eine eventuell resultierende verkürzte Passagezeit nach 5o %-iger Tubenresektion hierfür verantwortlich gemacht werden muß, kann nicht geklärt werden.
Die Abnahme der Fertilität ist proportional der Verkürzung der Tubenlänge. Bisher läßt sich jedoch für das Kaninchen nicht exakt bestimmen, welche minimale Resttubenlänge erforderlich ist, um eine Trächtigkeit zu erzielen. Die Ergebnisse von Winston (198o) zeigen nur, daß mindestens 3o % der Ampulle

nötig sind, um eine annähernd normale Fertilität zu gewährleisten.

4.3.2

Morphologische Alterationen

Die ausgedehnte sich auf die pars ampullaris erstreckende Resektion der Tube ist unvermeidbar mit einer größeren Traumatisierung verbunden. Entsprechend dem technischen Schwierigkeitsgrad des Eingriffs fanden sich in 11 der 19 Kaninchen mäßiggradige bis schwere Verwachsungen. Fünfmal waren diese Verwachsungen von einem kompletten Eileiterverschluß begleitet. Trotz der mittelgradigen bis schweren Adhäsionen wurden jedoch 3 Tiere trächtig. Das Ausmaß der Verwachsungen läßt somit nicht auf die Funktionsbeeinträchtigung schließen. Es muß im Einzelfall beurteilt werden, ob die den Trichter mit einbeziehenden Adhäsionen wirklich als Ursache für eine Störung des Eiauffangmechanismus in Frage kommen. Durch die erforderlich werdenden Raffnähte bei der isthmisch-ampullären Anastomose war ein Abbruch und eine gewisse Einengung des ampullären Tubensegmentes im Bereich der Nahtstelle bei allen Tieren unvermeidbar. Bei 3 Tieren kam es jedoch zu einer deutlichen Stenosierung.
Nun sollen aber Stenosierungen sowie Faltenabbrüche im Bereich der Anastomosenstelle den Nidationsindex negativ beeinflußen. Als Grenzwert für ein störungsfreies Einheilen einer Anastomose, d.h. als Grenzwert, der einen unveränderten Nidationsindex ermöglicht, wird eine korrekte Apposition von mindestens 72 % der Mucosafalten und eine Stenoserate von weniger als 18 % angesehen (Oelsner et al., im Druck).

Khoo und Mackay (1972) führten morphologisch e Untersuchungen an den Tuben von Kaninchen nach isthmischer und ampullärer Anastomose durch. Sie untersuchten die Anastomosestellen 2 - 24 Wochen nach der Operation. Dabei stellten sie fest, daß die Mucosafalten in den ersten Wochen verschwunden waren, sich aber ab der 16. Woche wieder zu regenerieren begannen. Die Muscularis, die anfangs degeneriert war, erholte sich zwar, wurde jedoch zusehends von einem fibrinösen Exsudat überzogen. Die Zilienzellen blieben hingegen verloren. Da der Eitransport in der pars ampullaris wesentlich durch die Zilienaktivität bewerkstelligt zu werden scheint (Blandau 1969), könnte dieser Zilienzellverlust ebenfalls zu den schlechten Resultaten nach 5o % der Resektion der Gesamttubenlänge beitragen.

4.3.3

Beeinträchtigung der Ovarialfunktion

Durch die gegenüber der isthmischen Reanastomose unvermeidbar größere Traumatisierung von Blutgefäßen und Nerven bei der 5o-%-Resektion ist es naheliegend, daß die Gefäßversorgung und Innervation des Ovars in Mitleidenschaft gezogen werden. Die gestörte nervale und vasale Versorgung des Ovars könnte die signifikant erniedrigte Zahl der Corpora lutea bei der 5o %-Resektion erklären. Auch die in einigen Fällen beobachteten Verwachsungen, die sich bis auf das Ovar ausdehnten, müssen als Ovulationshindernisse angesehen werden. Wie bereits

in Kapitel 1.3.5 dargestellt, nähert sich der Tubentrichter kurz vor der Ovulation dem Ovar und bewegt sich über dieses hinweg, um den Eiauffang zu optimieren. Inwieweit operationsbedingte Störungen der Nachbarschaftsbeziehung zwischen Tube und Ovar, oder Störungen der Trichtermotilität zu einer Beeinträchtigung der Ovarialfunktion führen, kann heute noch nicht mit Sicherheit gesagt werden.

4.3.4
Störung der Tubensekretion

Normalerweise wächst das befruchtete Ei während seines Aufenthaltes in der Tube durch Anlagerung von Albumin und Mucinschichten, so daß sein Durchmesser von ca. 165 µ auf über 370 µ zunimmt (s.a. 1.5.2). Während die Eizelle durch Zilienschlag und segmentale Muskelkontraktion in der Tube hin- und herbewegt wird, soll eine kontinuierlich e Anlagerung des Mucins erfolgen (Croxatto et al. 1975; Halbert et al. 1976). Die Anlagerung des Mucins erfolgt in erster Linie im Tubenisthmus, welcher sich durch seinen hohen Prozentsatz an sekretorischen Zellen auszeichnet. Die im Tubenisthmus erfolgende Ausstattung der Säugereizelle mit einer Mucolemmschicht, die den Durchmesser der Eizelle auf mehr als das Doppelte wachsen läßt, soll in erster Linie einer polyspermatischen Befruchtung vorbeugen. Die Größenzunahme der Eizelle könnte darüberhinaus eine gewisse Verzögerung des isthmischen Tubentransportes bedingen. Die Dicke der Mucinschicht ist allerdings beim Kaninchen für die Implantation nicht ausschlaggebend (Gottschewski et al. 1973). Es

wäre jedoch denkbar, daß bei 5o %-Resektion der Tube insbesondere bei 5o %-Resektion des Tubenisthmus eine zeitgerechte Mucinanlagerung nicht mehr erfolgen kann. Die Eier bleiben möglicherweise zu klein, um der Tubenmuskulatur Widerstand entgegenzusetzen (s.a. 1.5.2). Es käme somit zu einer zu raschen Tubenpassage. Denkbar ist auch, daß die Eier zwar groß genug sind, um von der Tubenmuskulatur transportiert werden zu können, daß sie jedoch wiederum zu klein sind, um den in Kapitel 1.5.2 beschriebenen Reflex am sympathischen Nervengeflecht, der zur Erschlaffung der Tubenmuskulatur und zum in Gang setzen des Eitransportes führen soll, auszulösen. Es wäre somit auch denkbar, daß sich die Eizellen zu lange in der Tube aufhalten konnten. Da jedoch exakte Transportstudien nach Tubenresektion fehlen, läßt sich eine sichere Aussage hierzu nicht machen.

Die weitreichende Verkürzung des Eileiters und damit die Ausschaltung zahlreicher sekretorischer Zellen könnte zu einer Verminderung der Tubensekretion und gleichzeitig zu einer Änderung des Tubenmilieus führen. Es liegt nahe zu vermuten, daß eine derartige Veränderung der Sekretion sowohl zu einer Störung der Befruchtungsvorgänge als auch zu einer Mangelernährung des Keimes führt. Bisher konnte jedoch nicht geklärt werden, welche Bedeutung das Tubensekret für die Ernährung des jungen Keimes hat. Eine Teilung des Kanincheneies bis zum Blastozystenstadium kann jedenfalls in vitro ohne Tubenfaktoren erfolgen (Thibault 1972).

4.3.5

Beeinträchtigung der Befruchtungsvorgänge

Ein normaler Spermientransport soll nach Entfernung eines Teils der uterusnahen Tubenhälfte nicht mehr gewährleistet sein (Hunter et Leglise 1971). David et al. (1969) stellten dagegen die Wichtigkeit der uterotubaren Verbindung (UTJ) und der ampullär-isthmischen Verbindung (AIJ) für einen geregelten Spermientransport heraus. Eine mangelhafte Spermienselektion und - damit verbunden - die Gefahr einer Polyspermie werden als Ursache für eine gestörte Fertilität nach isthmischen bzw. ampullär-isthmischen Tubenresektionen angesehen. Ob die hier durchgeführte 5o %-Resektio n der Tuben einen Einfluß auf die Spermienaszesion und Spermienselektion hat, bleibt hypothetisch.
Inwieweit Milieuänderungen nach Tubenresektion die Funktionsfähigkeit der Spermien beeinträchtigen, kann ebenfalls nicht geklärt werden. Denkbar wäre, daß ein durch verringerte Sekretion hervorgerufener Enzymmangel zu einer mangelhaften Andauung der Eihüllen und damit zu einer ungenügenden Spermienpenetration führen könnte.

4.4

Klinische Relevanz

Der Eitransport beim Menschen dauert etwa 7o bis 8o Stunden (Croxatto et al. 1972). Davon hält sich das Ei beim Menschen im Gegensatz zum Kaninchen ca. 7o Stunden in der Ampulle auf.

Es folgt ein rascher Transport durch den Tubenisthmus. Der prozentuale Anteil der pars isthmica an der Gesamttubenlänge ist beim Menschen etwas geringer als beim Kaninchen. Beim Menschen beträgt er 1/3 bis 1/5 der gesamten Tubenlänge (Blandau 1978), beim Kaninchen 1/3 bis 1/2 der Gesamttubenlänge. Trotz dieser anatomischen und physiologischen Unterschiede bei Kaninchen und Mensch zeigen sich zahlreiche Übereinstimmungen hinsichtlich der funktionellen Bedeutung der einzelnen Tubensegmente. Den experimentellen Voraussetzungen vergleichbar, sind die Bedingungen bei der Refertilisierung nach Tubensterilisation. Hierbei handelt es sich um Patientinnen, die ihre Fertilität in der Mehrzahl der Fälle bereits unter Beweis gestellt haben und deren Eileiter bis auf die artefizielle Unterbrechung nicht zusätzlich entzündlich geschädigt sind.

Auch für die Refertilisierung nach nach Tubensterilisation beim Menschen brachte die Einführung mikrochirurgischer Techniken eine erhebliche Verbesserung der Erfolgsquoten (Winston 198o) und eine Senkung der nach konventionellem Vorgehen recht häufigen Tubargraviditätsraten (Weitzel 1977). Die Schwangerschaftsraten nach mikrochirurgischen Refertilisierungen werden von einigen Autoren mit über 6o % angegeben (Diamond 1977; Winston 1977, 198o; Hochulli 1978; Cantor et Rigall 1979; Frantzen 1981).

Unzweifelhaft werden die besten Resultate bei Refertilisierung nach Ausschaltung nur kleiner Tubensegmente beobachtet (Winston 198o; Gomel 198o; Frantzen 1981). Legt man eine

durchschnittliche Tubenlänge beim Menschen von 12 cm zugrunde, so würde eine 5o %-ige Tubenresektion einer Resttubenlänge von annähernd 6 cm entsprechen. Frantzen (1981) konnte die Abhängigkeit der Resultate nach Refertilisierung von der Tubenlänge zeigen. Von 34 Patientinnen, bei denen wenigstens eine der rekonsruierten Tuben eine Länge von 6 cm oder mehr aufwies, wurden 27 (79,4%) intrauterin schwanger. 22 (64,7%) Frauen konnten von einem gesunden Kind entbunden werden. Etwas ungünstiger waren die Resultate bei einer Resttubenlänge von 4-6 cm. Von 31 Frauen wurden 15 (48,4%) intrauterin schwanger und 13 (41,9 %) wurden von einem lebenden Kind entbunden.

Wie jedoch für das Tierexperiment hervorgehoben, so muß auch bei der Bewertung der klinischen Resultate beachtet werden, welche Tubensegmente ausgeschaltet wurden. Auch beim Menschen wird der Verlust weitreichender ampullärer Tubensegmente die Fertilität weitaus mehr stören als der Verlust der pars isthmica (Winston 198o, Frantzen 1981).

Ein Vergleich der klinischen Resultate mit den gewählten experimentellen Bedingungen wäre nur dann gewährleistet, wenn die Eileiterverkürzung bei der Sterilisation sowohl auf Kosten der pars isthmica als auch auf Kosten der pars ampullaris durchgeführt worden wäre. Dies läßt sich nachträglich für die Refertilisierung jedoch nicht mehr sichern. Am ehesten entspricht eine isthmisch-ampulläre Anastomose mit einer Resttubenlänge von ca. 6 cm den beim Kaninchen

geschaffenen experimentellen Bedingungen der 5o %-Resektion. Frantzen (1981) berichtet über 17 derartiger isthmisch-ampullärer Anastomosen bei Patientinnen mit einer Schwangerschaftsrate von 47,1 %. Eine Verkürzung der Tube um die Hälfte ihrer Gesamtlänge scheint damit im Tierexperiment eingreifendere Folgen zu haben als bei der Frau, wo Schwangerschaften selbst noch bei einer Tubenlänge von 3 cm beobachtet wurden (Winston 198o). Die menschliche Tube scheint selbst bei weitreichender Verkürzung noch über gute Kompensationsmechanismen zu verfügen.

4.5

Schluß

Die beschriebene Verkürzung des Kaninchenei leiters um 5o % geht mit einer drastischen Abnahme der implantierten Keimlinge und einer weniger ausgeprägten Abnahme der Corpora lutea einher. Verantwortlich für die geringe Implantationshäufigkeit dürften einerseits Tubenverschlüsse, Stenosierungen, Verwachsungen im Trichterbereich, Störungen der Gefäß- und Nervenversorgung sowie periovarielle Adhäsionen sein; andererseits müssen der Ausfall wichtiger Eileiterfunktionen, insbesondere die weitreichende Verkürzung des ampullären Eileitersegments für die schlechten Resultate verantwortlich gemacht werden. Es ist erwiesen, daß isthmische Resektionen weit weniger in die Morphologie und Physiologie der Kaninchen-

tube eingreifen als die Entfernung ampullärer Abschnitte. Bei einer 5o %-Resektion muß mit schweren Störungen des Eitransportes und möglicherweise auch der Befruchtungsvorgänge gerechnet werden. Anhand des Experiments läßt sich zwar eine kritische Tubenlänge nicht ermitteln, jedoch reicht der Erhalt der halben pars ampullaris und der halben pars isthmica nicht aus, um eine normale Fertilität beim Kaninchen zu gewährleisten.

Bei der Frau scheint die Verkürzung der Tube um 5o % besser toleriert zu werden, jedoch gilt auch hier, daß der Verlust des Tubenisthmus weitaus geringere Folgen hat als ein weitreichender Verlust der pars ampullaris.

Technische Schwierigkeiten bei der Anastomose können sowohl im Tierexperiment als auch bei der Refertilisierung nach Tubensterilisation mit Hilfe mikrochirurgischer Techniken weitgehend gelöst werden. Allerdings ergibt sich für die trichternahen Anastomosen stets das Risiko der postoperativen Adhäsionen und damit die Gefahr der Störung des Eiauffangmechanismus.

5

Zusammenfassung

Es wurden die wichtigen Einflüße einer 5o %-igen Kürzung des Eileiters beim Kaninchen auf die Fertilität untersucht. Dabei wurde ausgehend vom der ampullär-isthmischen Grenzzone jeweils die Hälfte der pars isthmica und die Hälfte der pars ampullaris reseziert.

Um den Einfluß der Anastomosenoperation selbst auf die Fruchtbarkeit festzustellen, wurde ein Vergleichskollektiv herangezogen, bei dem lediglich eine Durchtrennung im Tubenisthmus mit anschließender Anastomose ohne Resektion von Tubengewebe durchgeführt wurde.

Die Experimente wurden mit mikrochirurgischen Methoden durchgeführt.

Die Eingriffe hatten beim Kaninchen folgende Auswirkungen auf die Fertilität:

1. Die Durchtrennung und sofortige Wiedervereinigung isthmischer Tubenabschnitte blieb ohne Folgen auf das Reproduktionsverhalten.
2. Weitreichende chirurgische Manipulationen am ampullären Tubensegment können die Ovarialfunktionen beeinträchtigen.
3. Anastomosen im trichternahen Tubenanteil bringen die Gefahr gröberer, funktionsbeeinträchtigender Adhäsionen mit sich. Bei Anastomosen, die eine größere Lumendifferenz zu überwinden haben, muß mit dem Risiko der Stenosierung gerechnet werden.
4. Die Resektion der mittleren Hälfte der Tube hat möglicherweise eine Störung des Ei- bzw. Spermientransportes und der Befruchtungsvorgänge zur Folge.

6

Literaturverzeichnis

AMNON,D., BRACKETT,B.G.,GARCIA,D.-R: Effects of microsurgical removal of the rabbit uterotubal junction. Fertil. Steril. 2o (1969) 25o

ARCHER,D.R., EDDY,D.A., FAUERSTEIN, C.J.: Electrophysiology of the rabbit oviduct following tubal microsurgery. Fertil. Steril. 31 (1979) 423

AUSTIN,C.R.: Observations on the penetration of the sperm into the mammalian egg. Anat. J. Sci. Res. 4 (1951) 581

BECK,C.R.: Comparative anatomy and histology of the mammalian oviduct. Ph.D. Thesis, Library, Washington State University, Pullman Washington, (197o) 383

BERNHARDT,F.: What muscle causes active movement of the tube. Zbl. Gynaek. 65 (1941) 18

BISHOP,D.W.: Metabolic conditions within the rabbit oviduct Int. J. Fert. 11 (1957) 11

BISHOP,D.W.:Active secretion in the rabbit oviduct. Am. J. Physiol. 187 (1956) 347

BLACK,D.L., ASDELL,S.A.: Transport through the rabbit oviduct. Am. J. Physiol. 192 (1958) 63

BLACK,D.L., ASDELL,S.A.: Mechanism controlling entry of ova into rabbit uterus. Am. J. Physiol. 197(6) (1959) 1275

BLANDAU,R.J., ODOR,D.L.: The total number of spermatozoa reaching various segments of the reproductive tract in the female albino rat at intervals after insemination. In: The oviduct and its functions. Johnson,A.D.,Foley,C.W. Academic press, Inc. New York and London, 1974

BORDA,E.S., SPEZIALE,N.B., BORDA,L.J., GIMENO,M.F., GIMENO,A.L.: Contractile characteristics of fimbrial, isthmic, ampullar, and fimbrio-ampullar segments of isolated sow (sus scrofa) oviducts as influenced by ovulation, adrenergic mechanisms, and protaglandin E_1. Int. J. Fert. 25 (1) (1980) 28

BRADEN,A.W.H.: Distribution of sperms in the genital tract of the female rabbit after coitus. Aust. J. Biol. Sci. 6 (1953) 693

BRUNDIN, J.: Distribution and function of adrenergic nerves in the rabbit fallopian tube. Acta Physiol. Scand. 66 (1965) 5

CAMPANELLA,R., WOLFF,J.R.: Emotional reaction to sterilization. Obstet. Gynecol. 45 (1975) 435

CANTOR,B., RIGALL,F.C.: The choice of sterilizing procedure according to its potential reversibility with microsurgery. Fertil. Steril. 31 (1979) 9

CHANG,M.C., PINCUS,G.: Physiologiy of fertilization in mammals. Physiol. Rev. 31 (1951) 1

CROXATTO,H.B., DIAZ,S., FUENTEALBA,B., CROXATTO,H.-D., CARILLO,D., FOBRES, C.: Studies on the duration of egg transport in the human oviduct. I. The time interval between ovulation and egg recovery from the uterus in normal women. Fertil. Steril. 23 (1972) 447

CROXATTO,H.B., ORTIZ,M.-E.S.: Egg transport in the fallopian tube. Gynecol. Invest. 6 (1975) 215

DAVID,A., BRACKETT,B.G., OLSO,R.G.: Effect of microsurgical removal of the rabbit uterotubal junction.
Fertil. Steril. 2o (1969)25o

DE KER,A.: Culdoscopic observations on the tubo-ovarian mechanism of ovum reception. Fertil.Steril. 2 (1951) 253

DIAMOND,E.: Microsurgical reconstruction of the uterine tube in sterilized patients. Fertil. Steril. 28 (1977) 12o3

EDDY,C.A., GARCIA,R.G., KRAEMER,D.C.,Pauerstein,C.J.: Detailed time course of ovum transport in the rhesus monkey. (Macaca mulatta). Biol. Reprod. 13 (1975) 363

EDDY,C.A., HOFFMAN,J.J., PAUERSTEIN,C.J.:Pregnancy following segmental isthmic reversal of the rabbit oviduct.Experientia 32 (1976) 1194

EDDY,C.A., ANTONINI,R., PAUERSTEIN,C.J.: Fertility following microsurgical removal of the ampullary-isthmic junction in rabbits. Fertil Steril. 28 (1977) 1o9o

EL-BANNA,A.A., SACHER,B.: Egg transport in ovariectomized rabbits as affected by different combinations of oestrogen and progesterone. J. Endocrinol. 68 (1976) 331

FRANTZEN,C.,SCHLÖßER,H.-W.,BECK,L.:Die mikrochirurgische Refertilisierung nach Tubensterilisation.Dtsch.Ärztebl.76(1979)2715

FRANTZEN,C.:Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Eileitersegmente beim Kaninchen und deren Bedeutung für die mikrochirurgische Refertilisierung beim Menschen. Habil.-Schrift d. Univ. Düsseldorf, Frauenklinik 1981

FRIZ,M., MEY,H.: Befruchtung und Eieinbettung. Klinik d. Frauenheilkd. Bd. I. Verlag Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore. (1969/1977) 1

Gomel,V.:Tubal reanastomosis by microsurgery.Fertil.Steril.28 (1977) 59

GOMEL,V.: Profile of women requesting reversal of sterilization. Fertil. Steril. 3o (1978) 39

GOMEL,V.:Microsurgical reversal of female sterilization:A reappraisal. Fertil Steril. 33 (198o) 587

GOTTSCHEWSKI,G.H.M.,ZIMMERMANN,W.:Die Embryonalentwicklung des Hauskaninchens. Normogenese und Teratogenese. Schaper, M.u.H., Hannover (1973)

GOULD,K.G.:Fertilization:A function of the oviduct. A:Motility B:Ovum retention. In:The oviduct and its functions. Johnson,A.D., Foley, C.W. Academic press, Inc. New York and London, 1974

GREENWALD,G.S.: Interruption of pregnancy in the rabbit by the administration of estrogen. J. Exp. Zool. 135 (1957) 461

GREENWALD,G.S.: A study of the transport of ova through the rabbit oviduct. Fertil. Steril. 12 (1961) 8o

HAFEZ,E.S.E.:The uterotubal junction and the luminal fluid of the uterine tube in the rabbit. Anat. Rec. 145 (1963) 7

HALBERT,S.A., TAM,P.Y., ADAMS,R.J.,BLANDAU,R.J.: An analysis of the mechanisms of egg transport in the ampulla of the rabbit oviduct. Gynecol. Invest. 7 (1976) 3o6

HAFEZ,E.S.E., BLACK,D.L.: The mammalian uterotubal junction. Chap. 4. in: Hafez, E.S.E. and Blandau, R.J.(eds.): The mammalian oviduct. Univerity of Chicago Press. Chicago III

HAMNER,C.E., SOJKA,N.J.: Requirements for capacitation of the rabbits oviduct. Nature (London) 22o (1968) 1o42

HAMNER,C.E., WILLIAMS,W.L.: Composition of rabbit oviduct secretions. Fertil. Steril. 16 (1965) 17o

HARPER,M.J.K.: The mechanisms involved in the movement of newly ovulated eggs through the ampulla of the rabbit fallopian tube. J. Reprod. Fertil. 2 (1961) 522

HOCHULI,E., GEHRING,H.: Tubare Sterilität und operative Behandlung. Geburtsh. u. Frauenheilk. 38 (1978) 921

HODGSON,B.J., CROXATTO,H.B., VARGAS,M.I., PAUERSTEIN,C.J.: Effect of particle size on time course of surrogate ova through the rabbit oviduct. Obstet. Gynecol. 47 (1976) No.2, 213

HULKA,J.F.: Current status of elective sterilization in the United States. Fertil. Steril. 28 (1977) 513

HUNTER,R.H.F., LEGLISE,R.C.: Tubal surgery in the rabbit. Fertilization and polyspermy after resection of the isthmus. Am. J. Anat. 132 (197o) 45

HOWE,G.R.: A study of egg transport in the rabbit using a freezing-clearing technique. J. Reprod. Fert. 21 (197o) 339

ISRAEL,S.C.: Menstrual disorders and sterility. Ed. 4 Paul B. Hoeber, Inc. New York 1959

JACOBSON,J.H., SUAREZ,E.L.:Microsurgery in the anastomosis of small vessels. Surg. Forum. 11 (196o) 243

KHOO,S.K., MACKAY,E.V.: Reactions in rabbit fallopian tube after plastic reconstruction. I. Gross pathology, tubal patency and pregnancy. Fertil. Steril. 23 (1972) 2o1

LISA,J.R., GIOIA,J.D., RUBIN,J.C.: Observations on the interstitial portion of the fallopian tube. Surg. Gynec. Obstet. 99 (1954) 159

LEONARD,S.L., PERLMAN,P.L.: Conditions effecting the passage of spermatozoa through the utero-tubal junction of the rat. Anat. Rec. 1o4 (1949) 89

MACKAY,E.V., KHOO,S.K.: Reactions in the rabbit fallopian tube after plastic reconstruction. II. Histopathology. Fertil. Steril. 23 (1972) 2o7

MAJA,H., SALINAS,L.A., FERNANDEZ,E., PAUERSTEIN,C.J.: Time course of ovum transport in guinea pigs. Fertil. Steril. 28 (1977) 863

MARTIN,J.E., WORE,R.J., PAUERSTEIN,C.J.: Demonstation of beta-adrenergic receptors in the rabbit oviduct. Gynec. Invest. 1 (197o) 82

MASTROIANNI,L.J., BEER,F., SHAH,V., CLEWE,T.H.: Endocrine regulation of oviduct secretions in the rabbit. Endocrinol. 68 (1961) 92

MCCOMB,P., GOMEL,V.: The effect of segmental ampullary reversal on the subsequent fertility of the rabbit. Fertil. Steril. 31 (1979) 83

MCCOMB,P., GOMEL,V.: The influence of fallopian tube length on fertility in the rabbit. Fertil. Steril. 31 (1979) 673

MROUEH,A.: Effect of tubal implantation on rabbit fertility Fertil. Steril. 2o (1969) 928

NILSONN,O., REINIUS,S.: Light and electron microscopic structure of the oviduct. In: The mammalian oviduct. Chap. 3 (E.S.E. Hafez and R.J. Blandau (eds.)) Univ. of Chicago Press, Chicago (1969) 57

NOVAK,E.R., Woodruff,J.D.: Gynecologic and Obstetric Pathology Ed. 5; W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1962

OWEN,E.R.: The microsurgical basis of fallopian tube reconstruction. Aust. N.Z.J. Surg. 47 (1977) 3oo

PATERSON,P., WOOD,C.: The use of microsurgery in the reanastomosis of the rabbit fallopian tube. Fertil. Steril. 25 (1974) 757

PAUERSTEIN,C.J., WOODRUFF,J.D.: The role of "indifferent" cell of the tubal epithelium. Amer. J. Obstet. Gynec. 98 (1967) 121

PAUERSTEIN,C.J., FREMMING,B.D., MARTIN,J.E.: Estrogen-induced tubal arrest of ovum: antagonism by alpha adrenergic blockade. Obstet. Gynecol. 35 (197o) 671

PAUERSTEIN,J.C., ANDERSON,V., CHATKOFF,M.L., HODGSON,B.J.: Effect of estrogen and progesterone on time-course of tubal ovum transport in rabbits. Am. J. of Obstet. and Gynecol. 12o (1974) No. 3, 299

PAUERSTEIN,J.C., HODGSON,B.J., FREMMING, B.D., MARTIN,J.E.: Effects of sympathetic denervation of the rabbit oviduct on normal ovum transport modified by estrogen and progesterone. Gynec. Invest. 5 (1974) 121

PAUERSTEIN,C.J.: From Fallopius to Fantasy. Fertil. Steril. 3o (1978) 133

POLIDORO,J.P.: The effect of adrenergic drugs on ovum transport through the rabbit oviduct. Ph. D. Dissertation University of Massachusetts (1973)

RUBIN,J.C.: Uterotubal insufflation. C.V. Mosby Co. St. Louis, 1947

SEKI,K., EDDY,C.A., SMITH,N.K., PAUERSTEIN,C.J.: Comparison of two techniques of suturing in microsurgical anastomosis of the rabbit oviduct. Fertil. Steril. 28 (1977) 1215

SHAIN,R.N.: Acceptability of reversible versus permanent tubal sterilization: an analysis of preliminary data. Fertil. Steril. 31 (1979) 13

SJOBERG,N.O.: The adrenergic transmitter of the female reproductive tract: distribution and functional changes. Acta Physiol. Scand. Suppl. 305 (1967) 5

SPILMAN,C.H., SHAIKH,A.A., HARPER,J.M.K.: Oviductal motility amplitude and ovarian steroid secretion during egg transport in the rabbit. Biol. Reprod. 18 (1978) 409

SWEENEY,W.J.: The interstitial portion of the uterine tube. Its gross anatomy course and length. Obstet. Gynec. 19 (1962) 3

TAPFER,S.: Weibliche Geschlechtsorgane der Versuchstiere. Biologie und Pathologie des Weibes. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin, Innsbruck, München, Wien. (1953) Bd. 1, 75

THIBAULT,C., DALZIER,L.: "Fertilizin" and fertilization in vitro of the rabbit egg. C.R. Acad. Sci.(Paris) 250 (1960) 1358

WEITZEL,H.: Konventionelle chirurgische Therapie der tubar bedingten Sterilität. Fortschr. Med. 35 (1977) 2366

WESTMAN,A.: A contribution to the question of the transit of the ovum from the ovaries to the uterus in rabbits. Acta Obstet. Gynec. Scand. 5 Suppl. 3, (1926) 7

WESTMAN,A.W.: Studies of the function of the fallopian tube. Int. J. Fertil. 4 (1959) 201

WINSTON,R.M.L., MCCLURE BROWNE, J.C.: Pregnancy following autograft transplantation of fallopian tube and ovary in the rabbit. Lancet 1:281 (1974) 494

WINSTON,R.M.L.: Microsurgical reanastomosis of the rabbit oviduct and its functional and pathological sequale. Br. J. Obstet. Gynecol. 82 (1975) 513

WINSTON,R.M.L.: Why 103 women asked for reversal of sterilization. Br. Med. J. 2 (1977) 305

Winston, R.M.L.: Microsurgical tubocornual anastomosis for reversal of sterilization. Lancet 1:284 (1977)

WINSTON,R.M.L., FRANTZEN,C., OBERTI,C.: Oviduct function following resection of the ampullary-isthmic junction. Fertil. Steril. 28 (1977) 284

WINSTON,R.M.L.:Microsurgery of the fallopian tube: from fantasy to reality. Fertil. Steril. 34 (1980) 521

WINSTON,R.M.L., MARGARA,R.A.: Techniques for the improvement of microsurgical tubal anastomosis. In: Microsurgery in female infertility. Crosignani, P.G., Rubin, B.L. (eds.) Academic Press, Toronto, London, Sydny (1980)

WOODRUFF, J.D., PAUERSTEIN,C.J.: The fallopian tube. In: Williams and Wilkins Co., Baltimore, Md. (1969)

ZATUCHNI,F.I.: Reversal of sterilization in the male and female. Report of a workshop. Contraception 17 No.5 (1978)435

LEBENSLAUF

1. Angaben zur Person

Name	Schadewaldt, Michael.
Geburtsdatum	13.9.1952 in Tübingen.
Eltern	Prof. Dr. med. Hans Schadewaldt und Lotti Schadewaldt, geb. Scharr.
Staats-angehörigkeit	deutsch.

2. Schulbildung	1958-1962 Volksschule Wehr/Baden.
	1962-1971 Humboldt-Gymnasium Düsseldorf.
	Mai 1971 Reifeprüfung.
3. Wehrdienst	1971-1972 Grundwehrdienst bei der Bundesmarine.
4. Studium	WS 72/73-WS 78/79 Studium der Biologie in Düsseldorf.
	April 1975 Diplomvorprüfung.
	November 1978 Diplom in Biologie.
	WS 76/77 Studium der Medizin in Düsseldorf.
	April 79 Ärztliche Vorprüfung.
	März 8o erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
	März 82 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung.